



Cohorte française multi-centrique

Code n°P070302

PROMOTEUR

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Département de la Recherche Clinique et du Développement
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris cedex 10

Chef de Projet :

Yannick Vacher
Tel : 01.44.84.17.30
Fax : 01.44.84.17.88

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Professeur Maxime DOUGADOS

GHU Cochin
Service de Rhumatologie B
27 rue du Faubourg St Jacques
75014 Paris

Tel : 01.58.41.25.62
Fax : 01 43 54 92 56
Courriel :
maxime.dougados@cch.aphp.fr

CENTRE DE GESTION

URC Paris Centre

GH Cochin - Hôpital Tarnier
89 rue d'Assas
75006 Paris

Professeur Jean-Marc TRELUYER
Tel : 01.58.41.11.82

Chef de Projet : Sabine Helfen
Tel : 01.58.41.11.90
Fax : 01.58.41.11.83



COORDONNEES DES INTERVENANTS

Responsable scientifique	Pr Maxime DOUGADOS Service de Rhumatologie B GHU Cochin 27 rue du Faubourg St Jacques 75014 Paris	Tel : 01.58.41.25.62 Fax : 01 43 54 92 56 Courriel : maxime.dougados@cch.aphp.fr
Statisticien	Pr Jean-Pierre DAURES CHU Caremeau DIM - Bâtiment polyvalent Place du professeur Robert Debré 30029 NIMES Cedex 9	Tel : 04 66 68 34 03 Courriel : daures@iurc.montp.inserm.fr
Laboratoire d'analyse centralisée	CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES Dr Joëlle BENESSIONO CRB, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris	Tel : 01 40 25 71 51 Courriel : joelle.benessiono@bch.aphp.fr
Comité des membres fondateurs	AP-HP : Pr Jean-Marc TRELUYER INSERM : Pr Francis BERENBAUM SFR : Pr Maxime DOUGADOS Wyeth : Pr Claude GRISCELLI	
Comité de coordination	Docteur Joëlle BENESSIONO, Hôpital Bichat, Paris Professeur Francis BERENBAUM, Hôpital Saint-Antoine, Paris Professeur Pascal CLAUDEPIERRE, Hôpital Henri-Mondor, Créteil Professeur Bernard COMBE, CHU Lapeyronnie, Montpellier Docteur Patricia DARGENT, INSERM U-149, Villejuif Professeur Jean-Pierre DAURES, IURC-INSERM, Montpellier Professeur Maxime DOUGADOS, Hôpital Cochin, Paris Professeur Philippe GOUPILLE, CHU Bretonneau, Tours Professeur Alain SARAUX, CHU La Cavale Blanche, Brest Professeur Jean-Marc TRELUYER, URC Paris Centre Professeur Daniel WENDLING, CHU Jean Minjoz, Besançon	
Comité scientifique	Docteur Maria-Antonietta d'AGOSTINO, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne sur Seine Docteur Joëlle BENESSIONO, Hôpital Bichat, Paris Professeur Francis BERENBAUM, Hôpital Saint Antoine, Paris Professeur Maxime BREBAN, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne sur Seine Professeur Alain CANTAGREL, Hôpital de Rangueil, Toulouse Professeur Pascal CLAUDEPIERRE, Hôpital Henri Mondor, Créteil Professeur Bernard COMBE, CHU Lapeyronnie, Montpellier Professeur Anne COTTEN, CHU Roger Salengro, Lille Docteur Patricia DARGENT, INSERM 149, Villejuif Professeur Jean-Pierre DAURES, IURC-INSERM Montpellier Professeur Maxime DOUGADOS, CHU Cochin Professeur Bruno FAUTREL, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris Professeur Philippe GOUPILLE, CHU Tours Professeur Désirée van der HEIJDE, Maastricht Docteur Corinne MICELI, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre	

	Docteur Pascal RICHETTE, Hôpital Lariboisière, Paris Docteur Thao PHAM, CHU La Conception, Marseille Professeur Christian ROUX, Hôpital Cochin, Paris Docteur Martin RUDWALEIT, Berlin Professeur Alain SARAUX, CHU La Cavale Blanche, Brest Professeur Daniel WENDLING	
Invités permanents du comité de coordination et du comité scientifique	Docteur Danièle GIRAULT, Laboratoires Wyeth Docteur Isabelle LOGEART, Laboratoires Wyeth	

RESUME

Titre de l'étude et code	Cohorte Française sur le DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes
Investigateur Coordonnateur	Professeur Maxime DOUGADOS GHU Cochin Service de Rhumatologie B 27 rue du Faubourg St Jacques 75014 Paris
Objectifs principaux	<ol style="list-style-type: none"> 1) Etudier l'histoire naturelle des rachialgies inflammatoires récentes 2) Identifier les facteurs prédictifs de développement d'une spondylarthropathie et les facteurs de progression de la maladie, incluant les facteurs génétiques, ethniques et environnementaux 3) Etudier les impacts humains et économiques des patients avec une rachialgie inflammatoire récente
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme de plus de 18 ans et de moins de 50 ans, avec - Rachialgie inflammatoire récente définie par : <ul style="list-style-type: none"> - Douleur localisée au rachis lombaire ou dorsal ou fessalgie - Répondant aux critères de Calin ou de Berlin ou aux deux : Critères de Calin (au moins 4 des 5 critères suivants doivent être remplis) (ref. 25) <ul style="list-style-type: none"> Début insidieux Début avant l'âge de 40 ans Persistance depuis au moins trois mois Dérouillage matinal ≥ 30 minutes Amélioration avec l'exercice - Critères de Berlin (au moins 2 des 4 critères suivants doivent être remplis) (ref. 26) <ul style="list-style-type: none"> Dérouillage matinal ≥ 30 minutes Amélioration à l'exercice et absence d'amélioration au repos Douleur nocturne dans la seconde partie de la nuit Fessalgie à bascule - Durée des symptômes supérieure à 3 mois et inférieure à 3 ans - Symptomatologie susceptible, d'après le médecin, d'être en rapport avec une spondylarthropathie (EVN ≥ 5 sur une échelle de 0 à 10) - Réalisation d'un examen médical préalable (article L.1121-11 du Code de la Santé Publique) - Consentement éclairé daté et signé volontairement
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec diagnostic formel d'une pathologie douloureuse du rachis, autre que celui de spondylarthropathie (exemple : discopathie mécanique symptomatique) - Femme enceinte - Antécédents d'alcoolisme, toxicomanie, problèmes psychologiques, comorbidités sévères qui pourraient éventuellement invalider le consentement éclairé ou limiter la compliance du patient au protocole de l'étude - Il est possible d'inclure les patients ayant reçu ou recevant un traitement de fond tel que Salazopyrine, Méthotrexate ou Imurel. Par contre, un antécédent de traitement par biothérapie et notamment anti-TNF représente un critère de non inclusion.

	<ul style="list-style-type: none"> - Il est possible d'inclure les patients ayant reçu ou recevant une corticothérapie à condition que cette corticothérapie <ul style="list-style-type: none"> - Soit stable depuis au moins 4 semaines à l'inclusion. - Soit administrée à une posologie quotidienne inférieure à 10 mg de prednisone. - Contre-indication à l'IRM - Non affiliation à un régime de sécurité sociale
Nombre de patients (total, par groupe de traitement)	700
Durée totale de l'étude	2 ans d'inclusion et 10 ans de suivi Durée totale de l'étude : 12 ans
Durée de participation de chaque patient	Durée minimale de 2 ans
Méthodologie	Etude nationale, multicentrique, non randomisée
Traitements à l'étude	aucun
Examens réalisés	<p>Examen clinique</p> <p>Examen biologique (prélèvement sanguin de 40 à 120 ml selon les visites)</p> <p>Examen génétique : - ADN recueilli au début de l'étude, - ARN recueilli au début et à 2 ans pour les centres de l'AP-HP</p> <p>Examen d'urine à chaque visite pendant 2 ans</p> <p>Examens radiologiques : - radiographie standard - IRM</p> <p>Densitométrie osseuse</p> <p>Echographie des enthèses</p>
Critères d'évaluation principal et secondaires	Pourcentage de malades après 5 ans d'évolution qui auront une sacro-iliite radiologique en fonction de la présence ou non d'anomalies inflammatoires des sacro-iliaques à l'entrée dans l'étude à l'IRM

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale
par l'investigateur COORDONNATEUR et le représentant du PROMOTEUR**

Code de la Recherche biomédicale : **P070302**

Titre : Cohorte Française sur le DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes

Version N° 3 du : 27 février 2008

L'investigateur coordonnateur :
Pr Maxime DOUGADOS

Date :/...../.....

GHU Cochin
Service de Rhumatologie B
27 rue du Faubourg St Jacques
75014 Paris

Signature :

Dr Olivier CHASSANY
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique
Hôpital Saint Louis
75010 PARIS

Date :/...../.....

Signature :

La recherche a reçu un avis favorable initial du CPP Ile de France III en date du 04 septembre 2007.

La recherche a reçu un avis favorable concernant la modification n°1 en date du 11 décembre 2007

SOMMAIRE

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE	9
1.1 RESUME DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES.....	9
1.1.1 <i>Le concept de spondylarthropathie</i>	9
1.1.2 <i>L'intérêt d'une cohorte française</i>	12
1.2 BENEFILES / RISQUES	13
1.3 POPULATION.....	13
1.4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	13
2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE	14
2.1 OBJECTIFS PRINCIPAUX.....	14
2.2 CRITERE(S) D'EVALUATION PRINCIPAL.....	15
3. CONCEPTION DE L'ETUDE	15
3.1-TYPE D'ETUDE.....	15
3.2 CALENDRIER.....	16
3.3 DEROULEMENT DE CHAQUE VISITE :.....	17
3.3.1- <i>Intervalle de temps autorisé acceptable pour chacune des visites par rapport à l'inclusion</i>	17
3.3.2- <i>Examens réalisés et gestion des données mesurées ou générées</i>	17
3.3.3 <i>Circuit biologique et collections</i>	22
3.4 PROCEDURE D'INCLUSION DES PATIENTS	24
3.5 DUREE DE PARTICIPATION ET MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS.....	24
4. ARRETS PREMATURES D'ESSAI.....	25
4.1 MOTIFS ET DESCRIPTION.....	25
4.2 PROCEDURES	25
4.3 CONSEQUENCE.....	26
5. SELECTION DE LA POPULATION ET SORTIES D'ETUDE	26
5.1 NOMBRE DE PATIENTS (OU VOLONTAIRES).....	26
5.2 CRITERES D'INCLUSION.....	26
5.3 CRITERES DE NON-INCLUSION	27
5.4 CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	27
6 EVALUATION DE LA SECURITE.....	27
6.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE	27
6.2 METHODES ET CALENDRIER.....	28
6.2.1 <i>Comité des membres fondateurs</i>	28
6.2.2 <i>Comité de surveillance indépendant</i>	29
6.2.3 <i>Comité de coordination</i>	29
6.2.4 <i>Comité scientifique</i>	29
6.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	30
6.3.1 <i>Evènements indésirables non graves</i> :	31
6.3.2 <i>Evènements indésirables graves (EIG)</i> :	31
6.4 CONDUITE A TENIR PENDANT ET APRES L'ETUDE.....	32
7. ANALYSE STATISTIQUE	32
7.1 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES ET METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES.....	32
7.2 NOMBRE DE PATIENTS / SUJETS NECESSAIRES	33
8. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	34
9. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	35
9.1 PROCEDURES DE MONITORING	35
9.2 TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION.....	36
9.3 CONTROLE QUALITE PAR UNE EQUIPE D'AUDIT.....	36

9.4 CONTROLE DE QUALITE PAR LES AUTORITES DE SANTE	36
10. CONSIDERATIONS ETHIQUES	37
10.1 TEXTES EN VIGUEUR	37
10.2 SELECTION DES CENTRES INVESTIGATEURS	37
10.3 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE LA DGS	37
10.4 DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	37
10.5 MODIFICATIONS.....	37
10.6 CONFIDENTIALITE DES DONNEES ET DECLARATION CNIL.....	38
10.6.1 Fichier informatisé des données.....	38
10.6.2 Fichier non anonyme.....	39
10.8 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	39
12. FINANCEMENT ET ASSURANCE.....	40
12.1 ASSURANCE.....	40
12.2 ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE	41
12.3 FINANCEMENT.....	41
13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	41
14. LISTE DES ANNEXES.....	41
ANNEXE 1 : LISTE DES CENTRES ET DES INVESTIGATEURS	43
ANNEXE 2 : CHARTE DES CENTRES INVESTIGATEURS	45
ANNEXE 3 : ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE	47
ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE DECLARATION DES EIG	48
ANNEXE 5 : ORGANISATION DE LA COHORTE	50
ANNEXE 6 : VALIDATION DES DEMANDES D'ACCES A LA COHORTE	52
ANNEXE 7 : ECHELLE BASG.....	54
ANNEXE 8 : ECHELLE BASDAI	55
ANNEXE 9 : ECHELLE BASFI	56
ANNEXE 10 : ECHELLE HAQ.....	57
ANNEXE 11 : ECHELLE SF36.....	60
ANNEXE 12 : ECHELLE ASQOL.....	65
ANNEXE 13 : QUESTIONNAIRE MEDICO-ECONOMIQUE.....	67
ANNEXE 14 : INDICE DE SCHOBER MODIFIE.....	71
ANNEXE 15 : AMPLIATION THORACIQUE	72
ANNEXE 16 : DISTANCE OCCIPUT MUR.....	72
ANNEXE 16 : DISTANCE OCCIPUT MUR.....	73
ANNEXE 17 : DISTANCE TRAGUS MUR.....	74
ANNEXE 18 : DISTANCE DOIGT SOL.....	75
ANNEXE 19 : FLEXION LATERALE DU RACHIS	76
ANNEXE 20 : ROTATION DU RACHIS CERVICAL.....	76
ANNEXE 20 : ROTATION DU RACHIS CERVICAL.....	77
ANNEXE 21 : DISTANCE INTER-MALLEOLAIRE.....	78
ANNEXE 22 : ECHELLE BASMI	79
ANNEXE 23 : MODALITES D'ACQUISITION DES DONNEES RADIOLOGIQUES	80
ANNEXE 24 : SCORE RADIOLOGIQUE MSASS	84
ANNEXE 25 : SCORE RADIOLOGIQUE BASRI.....	85
ANNEXE 26 : CRITERES DE CLASSIFICATION DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE : CRITERES MODIFIES DE NEW YORK	86
ANNEXE 27 : IRM DES LESIONS DE SPONDYLARTHROPATHIE	87
ANNEXE 28 : MODALITES D'ACQUISITION ET D'EVALUATION DE LA DENSITOMETRIE OSSEUSE.....	89
ANNEXE 29 : MODALITES D'ACQUISITION ET D'EVALUATION DE L'ECHOGRAPHIE DES ENTHESES	92
ANNEXE 30 : BIBLIOGRAPHIE GENERALE.....	94

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

1.1 Résumé des connaissances scientifiques

1.1.1 Le concept de spondylarthropathie

1.1.1.a. Les maladies entrant dans le cadre des spondylarthropathies

Le concept de spondylarthropathie réunit en son sein différentes entités rhumatologiques correspondant à des rhumatismes inflammatoires (1). Ces différentes entités comprennent la spondylarthrite ankylosante qui en représente le chef de file, les arthrites réactionnelles dont le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique, les rhumatismes inflammatoires associés aux entérocolopathies inflammatoires (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) regroupées actuellement sous le terme de MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) et les spondylarthropathies indifférenciées.

La confusion peut exister sur trois termes fréquemment utilisés : spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathie et spondylarthropathie indifférenciée selon que les médecins mettent en avant le concept de sous-groupe (par exemple spondylarthrite ankylosante) ou le concept (spondylarthropathie). Par exemple, un patient avec antécédents d'uvéïte et de talalgie, porteur de l'antigène HLA-B27 souffrant de rachialgies inflammatoires, mais n'ayant pas de sacroiliite radiologique sera dénommé :

- Par certains comme souffrant d'une atteinte axiale de spondylarthropathie certaine (en mettant l'accent d'abord sur la présentation clinique actuelle puis sur le fait que le patient réponde de manière formelle au diagnostic de spondylarthropathie quand bien même les radiographies des sacro-iliaques soient normales).
- Par d'autres comme souffrant de spondylarthropathie indifférenciée (en mettant d'abord l'accent sur le fait que ce patient répond de manière formelle aux critères de classification de spondylarthropathie mais également en mettant l'accent sur le fait qu'il ne réponde à aucun critère de classification d'un sous-groupe de ce concept et notamment ici en mettant l'accent qu'il ne réponde pas aux critères de New York (qui nécessite la présence d'une sacroiliite radiologique) d'où le terme proposé de « indifférenciée ».

Aussi, pour une meilleure compréhension de ce protocole, nous pourrions utiliser soit le terme de spondylarthrite ankylosante dès lors que l'on se réfère aux critères modifiés de New York, soit le terme de spondylarthropathie dès lors que l'on se réfère aux critères d'Amor et/ou de l'ESSG pour le diagnostic de spondylarthropathie.

1.1.1.b. Présentation clinique des spondylarthropathies

Ces différentes entités reconnaissent des similitudes cliniques : atteinte axiale sous la forme du syndrome pelvi-rachidien caractéristique (rachialgies inflammatoires, atteinte sacro-iliaque) ; atteinte articulaire périphérique possible (oligo-arthrite asymétrique), aspects particuliers de dactylite en « saucisse ». La possibilité d'atteinte des enthèses (zones d'arrimage du tendon sur le périoste et l'os) complète et évoque le tableau rhumatologique.

Des manifestations cliniques extra-rhumatologiques représentent un autre point commun de ce groupe d'affections : on peut citer en particulier la possibilité d'atteinte ophtalmique (uvéïte, conjonctivite)

cardiaque (troubles du rythme et de la conduction, valvulopathies, en particulier aortique plus tardive), manifestations cutanées (psoriasis, érythème noueux, pustuloses) ; digestives (porte d'entrée d'arthrites réactionnelles, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, lésions histologiques iléales asymptomatiques proches de la maladie de Crohn).

Enfin, chez un même patient ou dans la famille du patient, on retrouve dans un tiers des cas la notion d'un symptôme (par exemple uvéite) ou d'une affection (par exemple maladie inflammatoire chronique de l'intestin) du groupe des spondylarthropathies.

La fréquence de la présence de l'antigène HLA B27 (50 à 85 % des patients versus 7 à 8 % des sujets caucasiens) confirme la notion de terrain génétique favorisant l'éclosion de la maladie.

1.1.1.c. Epidémiologie

La prévalence des spondylarthropathies a été estimée entre 0,6 et 1,9 % des adultes caucasoïdes, avec une prévalence de la spondylarthrite ankylosante entre 0,1 et 1 % (2, 3). En France, l'enquête Epirhum II a permis d'approcher la prévalence des spondylarthropathies à 0,31 % de la population adulte, et 0,14 % pour la spondylarthrite ankylosante, 0,11 % pour le rhumatisme psoriasique (4), homogène entre les différentes régions de l'hexagone.

La prédominance masculine (60-80 %) et le début des symptômes entre 20 et 40 ans dans la majorité des cas complètent la description épidémiologique classique.

1.1.1.d. Diagnostic

Critères

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante et/ou de spondylarthropathie est basé sur les éléments d'orientation clinique, associés aux éléments d'imagerie et de biologie. Ces éléments sont regroupés dans plusieurs systèmes de critères, qui sont plus des critères de classification que de diagnostic (5). Trois systèmes sont actuellement reconnus et utilisés, en particulier dans les études thérapeutiques et physiopathologiques. Les critères de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) (6), et les critères d'Amor (7) concernent les spondylarthropathies dans leur ensemble. Les critères de New York modifiés permettent de classer les spondylarthrites ankylosantes (8).

Ces systèmes de critères ne sont pas performants pour le diagnostic précoce, ce qui peut expliquer le retard au diagnostic estimé à 8 ans dans certaines études (9, 10).

Apport des examens complémentaires

La place des examens complémentaires, qu'ils soient biologiques (typage HLA B27, CRP) ou radiologiques (radiographies standards, scanner, IRM, scintigraphie osseuse, échographie) n'est pas bien codifiée.

Du point de vue biologique, les spondylarthrites ankylosantes s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire variable, souvent plus modéré que dans d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques, et parfois absent au début de la symptomatologie.

Les lésions radiologiques sont souvent tardives et donc de peu d'apport pour le diagnostic précoce. Les lésions caractéristiques débutent par des images d'érosion inflammatoire, puis d'ossification sous ligamentaire. Cette séquence rend compte des aspects classiquement décrits sur les sites de prédilection : articulations sacro-iliaques, rachis (spondylite, syndesmophytes, enthésopathies), et sur les articulations synoviales (coxite par exemple) (11). Ces aspects sont tardifs.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est capable de mettre en évidence la présence d'inflammation. L'IRM pourrait se révéler un outil efficace pour permettre de diagnostiquer les patients avec spondylarthropathie, dès le début de la maladie. Le rôle de l'IRM dans la mesure de l'activité de la maladie semble important et doit être plus exploré. Une des questions majeures reste l'existence ou non d'une corrélation entre l'IRM et l'activité de la maladie et entre l'IRM et la progression radiologique.

L'échographie semble aussi prometteuse dans la détection des premiers signes de spondylarthropathie indifférenciée.

1.1.1.e. Histoire naturelle de la maladie

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont la douleur, la raideur matinale et le handicap progressif. La perte progressive de la mobilité rachidienne et/ou des capacités fonctionnelles ne sont pas dues uniquement à l'inflammation observée aux ligaments vertébraux mais sont aussi secondaires à leur ossification. De plus, la progression de la maladie varie en termes d'intensité et de mode de façon indépendante de l'intensité de la douleur, de l'inflammation et de la raideur.

Du fait du caractère insidieux des symptômes, un nombre considérable de patients souffrant de spondylarthrite ankylosante n'est pas diagnostiqué au cours des premières années d'évolution de la maladie. Avec l'avènement de nouvelles stratégies thérapeutiques dont les nouvelles molécules comme les anti-TNF, l'identification précoce des patients devient véritablement nécessaire. Les spondylarthrites ankylosantes récentes (ou spondylarthropathies indifférenciées) se présentent habituellement comme des rachialgies inflammatoires. Cependant tous les patients souffrant de rachialgies inflammatoires n'évolueront pas vers une spondylarthrite ankylosante.

Ainsi, il est nécessaire de différencier et identifier les patients avec rachialgies inflammatoires qui développeront ultérieurement une spondylarthrite ankylosante et ceux qui n'en développeront pas. Comme nous le reverrons, ceci représente l'objectif principal de cette cohorte. De plus, parmi les patients ayant une spondylarthropathie indifférenciée, il est important d'identifier ceux qui développeront une maladie sévère.

1.1.1.f. Principes thérapeutiques de la maladie

Le traitement repose essentiellement sur la kinésithérapie et la rééducation d'une part, en particulier pour la composante axiale, et sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens d'autre part (12, 13). La place des traitements d'action lente reste à préciser : la Salazopyrine a démontré une certaine efficacité uniquement sur les atteintes articulaires périphériques et il n'y a pas de données convaincantes pour le Méthotrexate. Les biothérapies, en particulier les agents anti-TNF, ont démontré une efficacité clinique, biologique, de qualité de vie et d'imagerie, en particulier sur les atteintes axiales ; les nouvelles thérapeutiques modifient profondément la prise en charge de ces maladies. Cependant leur coût et leurs

effets secondaires potentiels nécessitent une réflexion sur les indications et le moment de leur mise en route dans la maladie (14-17).

1.1.1.g. Impact médico-socio-économique de la maladie

Les spondylarthropathies, et en particulier la spondylarthrite ankylosante, sont des maladies chroniques touchant l'adulte jeune, et à ce titre sont à l'origine d'une perte des capacités fonctionnelles et d'arrêts de travail supérieurs à la population générale (18). Une surmortalité a également été rapportée dans cette affection (19). Ces considérations apportent un début d'explication aux conséquences socio-économiques néfastes de la maladie (20). La perte des capacités fonctionnelles prédit les coûts totaux de la maladie (21). Cependant, le pronostic global de la maladie est très variable d'un patient à l'autre (10). Ceci souligne la nécessité de disposer de critères de pronostic au début de la maladie afin de proposer une thérapeutique la plus adaptée. Certains facteurs ont été proposés (22), mais méritent confirmation.

Enfin, il y a actuellement peu de données prospectives sur l'impact socio-économique à long terme de cette maladie et encore moins concernant les patients avec forme précoce. L'impact de la maladie (rachialgie inflammatoire) dans les premières années sur le statut professionnel, assurances, revenus, temps de loisir, arrêts de travail, soins à domicile, transports, déménagement, adaptations de l'environnement, aides, appareillages, utilisation des ressources de santé (hospitalisations, traitements par exemple) est peu connu. La meilleure connaissance des facteurs prédictifs de cet impact socio-économique donnera un aperçu de l'impact total des rachialgies inflammatoires et fournira des outils pour la prise en charge de ces patients.

1.1.2. L'intérêt d'une cohorte française

Aucune des cohortes actuellement réalisées ne permet d'étudier l'histoire naturelle des rachialgies inflammatoires, soit parce que les patients inclus ont un rhumatisme inflammatoire avéré au moment de l'inclusion dans l'étude, soit parce que la durée de suivi et le nombre de patients suivis ne permettra pas de conclure.

Nous avons vu l'importance d'un diagnostic précoce et également l'importance de connaître dès le début de la maladie les éléments qui font craindre une évolution particulièrement sévère.

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire d'inclure un nombre important de patients, à un stade précoce et de les suivre pendant au moins 10 ans, sachant que le retard diagnostique moyen d'une spondylarthropathie est de 7 ans. La France est un des rares pays européens à avoir la capacité de recrutement pour pouvoir mener à bien ce type d'étude. De plus, le caractère multiethnique de la population, et en particulier l'existence d'une population maghrébine en nombre important, est un avantage certain pour notre étude épidémiologique. En effet, il a été préalablement rapporté une présentation clinique plus sévère en fonction de l'origine ethnique des patients et notamment une différence très nette concernant la probabilité de souffrir d'une coxite (signe témoin de sévérité de la maladie) après 10 ans d'évolution selon que l'étude soit menée en France ou au Maghreb (23, 24)

Enfin, la cohorte française sera la seule à collecter toutes les déterminants possibles d'identification des futures spondylarthropathies, à la fois les données cliniques, biologiques (avec en particulier le recueil

d'ARN), et iconographiques, mais également IRM. Certains patients bénéficieront dans leur suivi à la fois de radiographies standard, d'IRM et d'échographie, permettant non seulement de déterminer quels sont les signes prédictifs d'évolution de la maladie mais aussi de connaître leur évolution dans le temps.

Nombre de centres de recherche français ont la capacité humaine, technique, intellectuelle pour mener des études de recherche fondamentale et/ou translationnelle. La collection de données chez des patients français facilitera l'accès à un matériel de recherche de qualité.

1.2 Bénéfices / risques

Participer à cette cohorte permettra d'améliorer la connaissance de cette maladie sur les aspects cliniques, physiopathologiques et pronostiques. Cette participation ne comporte aucun risque particulier puisque, d'une part, les investigations prévues sont celles généralement pratiquées dans cette affection et que, d'autre part, il n'y aura aucune interférence avec la prise en charge habituelle au plan thérapeutique.

Les patients asymptomatiques, seront suivis comme exigé dans le protocole ce qui entraînera des examens complémentaires non réalisés habituellement sur ce type de patients mais impliquant ainsi une meilleure prise en charge et plus précoce de la douleur.

1.3 Population

La population étudiée correspondra aux critères d'inclusion et de non inclusion décrits au paragraphe 5.

1.4 Références bibliographiques

Les cohortes sur cette thématique dans le monde

- en Europe

A notre connaissance, la première étude de suivi systématique de malades souffrant de forme axiale de spondylarthropathie est l'étude OASIS (Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study). Cette étude débutée dans les années 90 a inclus tout malade souffrant de cette affection durant 3 mois consécutifs dans 3 centres Européens (Cochin-Paris, France ; Ghent, Belgique et Maastricht, Hollande).

Cette étude a inclus des patients dont la durée moyenne d'évolution était de 12 ans.

Bien que cette étude ait été et est toujours très utile pour mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie, 3 caractéristiques de cette cohorte ont suscité à envisager d'autres études dans ce domaine :

1. l'absence de recueil biologique systématique ;
2. l'hétérogénéité des malades avec inclusion de malades venant consulter d'eux-mêmes dans des centres hospitalo-universitaires considérés comme centres référents pour cette pathologie ;
3. l'absence de notion de l'évolution de la maladie depuis son début.

Une cohorte portant chez tout malade (non pas les seuls malades débutant la maladie), souffrant de spondylarthropathie est en cours en Espagne sous le nom de REGISPONSER. Elle est coordonnée par le Professeur Eduardo Collantes et près de 1400 patients ont été inclus à ce jour.

A notre connaissance, seules 2 cohortes sélectionnent des malades au tout début de leur maladie : l'une (la plus importante) en Allemagne coordonnée par Martin Rudwaleit (cohorte GESPIC) et l'autre en Hollande (Cohorte EsPac), coordonnée par Désirée van der Heijde.

La cohorte GESPIC est multicentrique (3 centres : Berlin, Hanovre et Mainz). Les patients suivis répondent au moins à un des critères suivants : critères de spondylarthropathies de l'ESSG, critères de spondylarthropathies d'Amor ou critères de spondylarthrite ankylosante de New York modifié, au moment de l'inclusion. Il s'agit donc de patients au diagnostic certain de spondylarthropathie et non pas de rachialgies inflammatoires indifférenciés. Les patients sont classés en spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathie non spondylarthrite ankylosante et oligo-arthrites indifférenciées. Le caractère récent dépend de la pathologie :

- spondylarthrite ankylosante < 10 ans
- spondylarthropathie non spondylarthrite ankylosante < 5 ans
- Oligo-arthrite indifférenciée < 1 an

Les données collectées sont cliniques, médico-économiques, biologie standard, sérothèque, DNAtèque, prélèvements de liquide synovial et de matériel synovial et radiographies standards.

La durée de l'étude est de 30 mois avec une visite tous les 6 mois (radiographies à 0 et 2 ans).

La cohorte EsPac (Early Spondylarthropathy Clinic) a pour objectif d'étudier l'évolution des rachialgies inflammatoires, d'identifier ceux qui développeront une spondylarthrite ankylosante et évaluer les impacts socioéconomiques de ces patients. Cependant, le suivi est prévu seulement pour 2 ans et les 3 centres recruteurs ont comme objectif final de suivre 70 patients au total. Les données collectées sont cliniques, médicoéconomiques, biologiques, radiographiques, IRM (une consultation annuelle).

L'élaboration de toutes ces cohortes se fait sous l'auspice de l'ASAS (ASsessment of Ankylosing Spondylitis) et en pleine transparence. Par exemple, Désirée van der Heijde et Maxime Dougados sont les experts internationaux de la cohorte GESPIC. Maxime Dougados est le consultant de la cohorte REGISPONDER. Désirée van der Heijde et Martin Rudwaleit sont membres du conseil scientifique de ce présent projet.

- aux USA

Il n'existe pas de cohorte sur cette thématique aux Etats-Unis.

Références bibliographiques en annexe 30.

2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE

2.1 Objectifs principaux

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Etudier l'histoire naturelle des rachialgies inflammatoires récentes
- Identifier les facteurs prédictifs de développement d'une spondylarthropathie et les facteurs de progression de la maladie, incluant les facteurs génétiques, ethniques et environnementaux

- Etudier les impacts humains et économiques des patients avec une rachialgie inflammatoire récente

Cette cohorte a pour vocation essentielle de répondre aux objectifs spécifiques précédemment cités. Toutefois, la collecte de données cliniques, biologiques et radiologiques va représenter une source unique permettant aux équipes de recherche dans les années à venir d'accéder aux données nécessaires pour répondre à des questions spécifiques diverses (physiopathologiques, diagnostiques, pronostiques, médico-économiques) pertinentes en fonction de l'état des connaissances sur cette pathologie.

2.2 Critère(s) d'évaluation principal

Pourcentage de malades après 5 ans d'évolution qui auront une sacro-iliite radiologique en fonction de la présence ou non d'anomalies inflammatoires des sacro-iliaques à l'entrée dans l'étude à l'IRM.

3. CONCEPTION DE L'ETUDE

3.1-Type d'étude

Etude de Cohorte Nationale, multicentrique, prospective, non comparative, non randomisée

3.2 Calendrier

Schéma des visites

Variables	Temps de recueil (Mois)							
	0	6	12	18	24	36	48	60
Auto-questionnaire patient :								
○ Médico-économique	X	X	X	X	X	X	X	X
○ BASG	X	X	X	X	X	X	X	X
○ BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X
○ BASFI	X	X	X	X	X	X	X	X
○ HAQ-AS	X	X	X	X	X	X	X	X
○ SF36	X	X	X	X	X	X	X	X
○ ASQoL	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen physique :								
○ Poids	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Taille	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Tension artérielle	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Schober	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Ampliation thoracique	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Distance occiput mur	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Distance tragus mur	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Distance doigt sol	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Flexion latérale du rachis	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Rotation du rachis	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Distance inter-malléolaire	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitements/Co-morbidités	X	X	X	X	X	X	X	X
Appréciation globale du médecin (dg de spondylarthropathie)	X	X	X	X	X	X	X	X
Examens biologiques :								
○ CRP	X	X	X	X	X	X	X	X
○ Cholestérol (HDL, LDL), TG, NFS, VS, glycémie	X				X			X
○ HLA B27	X							
○ DNA	X							
○ RNA	X*				X*			
○ Sérothèque	X	X	X		X			X
○ Urinothèque	X				X			X
Examens radiologiques :								
○ Radiographies standards	X		X		X			X
○ IRM	X		X*		X*			X*
Echographie des enthèses	X**		X**		X**			X**
Densitométrie osseuse	X**		X**		X**			X**

* Seulement les centres investigateurs de l'AP-HP ;

** Seulement les centres investigateurs avec DEXA et/ou échographes.

Rythme des visites

Les patients seront vus 6 mois après l'inclusion, puis 12 mois, 18 mois, 24 mois.

Le suivi des malades est réalisé *a priori* uniquement dans les centres investigateurs. Tous les patients inclus dans l'étude seront suivis au minimum deux ans.

Le suivi sera arrêté au terme de ces 2 années au plus tard pour chaque patient qui satisfera à un autre diagnostic que celui de spondylarthropathie à la fois selon l'opinion du clinicien (avec un coefficient de certitude supérieur à 7/10) et selon les critères de l'affection retenue.

Les patients devenant asymptomatiques mais pour lesquels le diagnostic de spondylarthropathie est confirmé, continueront les visites de suivi exigées par le protocole. Pour s'assurer du suivi des malades ne consultant plus dans les centres investigateurs, le centre de coordination disposera des adresses postales et coordonnées téléphoniques du malade, du médecin traitant ou du rhumatologue traitant. Pour ces malades, des auto-questionnaires postaux leur seront adressés et/un recueil de données téléphonique sera organisé.

3.3 Déroulement de chaque visite :

3.3.1- Intervalle de temps autorisé acceptable pour chacune des visites par rapport à l'inclusion

Il est prévu de revoir les malades tous les 6 mois pendant deux ans puis tous les ans. Quelle que soit la date d'une visite, la prochaine visite doit être fixée en prenant comme base la date d'inclusion (par exemple, un malade revu à 7 mois au lieu de 6 mois sera re-convoqué non pas 6 mois mais 5 mois plus tard). Lors de la première année un intervalle de temps de plus ou moins 2 semaines par rapport à la date théorique est accepté. Après les deux ans de suivi, les visites peuvent se faire avec plus ou moins 1 mois par rapport à la date théorique.

3.3.2- Examens réalisés et gestion des données mesurées ou générées

Trois catégories de données seront recueillies dans cette cohorte (cliniques, biologiques et radiologiques). Pour chacune de ces catégories, nous verrons le type exact de données à recueillir, le temps de recueil.

3.3.2.a- Examens cliniques

A l'inclusion, les antécédents personnels et familiaux ainsi que les principales données démographiques du patient seront recueillies. Ces données seront aussi recueillies à M6, M12, M18, M24 durant les deux premières années de l'étude, puis tous les ans pour les patients qui continueront le suivi de la cohorte.

A ces différentes visites seront recueillies les éléments suivants :

- Examen clinique général, notamment poids et tension artérielle
- Traitements pris durant les 6 derniers mois
- Traitements en cours
- Auto-questionnaires pour évaluer l'activité et l'impact de la maladie :
 - Appréciation globale de la maladie par le patient : BASG (annexe 7)
 - Appréciation de l'activité de la maladie : BASDAI (annexe 8)
 - Appréciation de l'impotence fonctionnelle patient : BASFI (annexe 9)
 - Appréciation de l'impotence fonctionnelle du patient : HAQ-AS (annexe 10)
 - Appréciation de la qualité de vie : SF36 (annexe 11)

- Appréciation de la qualité de vie : ASQol (annexe 12)
- Questionnaire médico-économique (annexe 13)
- Examen métrologique et notamment :
 - La taille
 - L'indice de Schober modifié (annexe 14)
 - L'ampliation thoracique (annexe 15)
 - La distance occiput mur (annexe 16)
 - La distance tragus mur (annexe 17)
 - La distance doigts sol (annexe 18)
 - La flexion latérale du rachis (annexe 19)
 - La rotation du rachis cervical (annexe 20)
 - La distance inter-malléolaire (annexe 21)
 - Appréciation de la mobilité du patient : BASMI (annexe 22)
- Appréciation du médecin sur la probabilité qu'a le patient de souffrir de spondylarthropathie à l'aide d'une échelle numérique de 0 à 10 où 0 = je suis sûr que la rachialgie inflammatoire du patient n'est pas en rapport avec une spondylarthropathie et 10 = je suis sûr que la rachialgie inflammatoire du patient est en rapport avec une spondylarthropathie.

3.3.2.b- Examens biologiques

Elles seront de deux types : celles recueillies par le centre investigateur et notées dans le cahier d'observation, celles centralisées dans le centre de ressources biologiques.

Données biologiques non centralisées

Elles comportent :

- HLA B27
- Protéine C Réactive
- Vitesse de sédimentation globulaire
- Créatininémie
- Hémoglobine
- Globules blancs
- Plaquettes
- Cholestérol total HDL, LDL, Triglycérides
- Glycémie

La notion de la présence de l'antigène HLA B27 sera collectée à la visite d'inclusion si cet examen n'avait pas été antérieurement réalisé.

La protéine C réactive sera collectée à chaque visite soit à M0, M6, M12, M18, M24 durant les deux premières années, puis tous les ans qui continueront le suivi de la cohorte.

Les autres données biologiques seront collectées seulement à M0, M24, et M60.

Les résultats seront reportés dans le cahier d'observation.

Données biologiques centralisées

Elles comprennent du sérum, de l'urine, du DNA, du RNA.

Description :

Le DNA sera recueilli à la première visite (M0) par tous les centres participants.

Le RNA sera recueilli à la visite d'inclusion et à la visite M24 pour les seuls centres de l'AP-HP.

Le sérum sera recueilli par tous les centres à la visite initiale puis à M6, M12, M24 durant les deux premières années de l'étude puis à M60.

Les urines seront recueillies par tous les centres à la visite initiale puis à M24 durant les deux premières années de l'étude puis à M60.

Les modalités de transmission et de vérification de ces données sont décrites dans le paragraphe 3.3.3

3.3.2.c- Examens radiologiques

Radiographie standard

Ces radiographies standards doivent permettre de calculer le score radiographique mSASSS (annexe 24) et le score BASRI (annexe 25), ainsi que d'apprécier une éventuelle cyphose dorsale ou des tassements vertébraux.

Elles comprennent une radiographie du rachis cervical de profil, du rachis dorsal de profil, du rachis lombaire de profil, du rachis lombaire de face et une radiographie du bassin de face. La technique de ces films est détaillée dans l'annexe 23.

Temps de recueil : Ces radiographies seront recueillies à la visite d'inclusion, à M12, et à M24 lors des 2 premières années de l'étude puis à M60.

Il sera demandé à chaque centre investigateur d'évaluer les sacro-iliaques (New York modifiés en annexe 26), le score mSASSS et le BASRI des hanches, et d'en reporter les résultats sur le cahier d'observation (annexe 23).

En parallèle, une relecture centralisée des radiographies sera réalisée :

Modalités d'analyse des données radiologiques centralisées

Pour chaque patient sera confié par le centre investigateur clinique à l'équipe de radiologie un CD au format DICOM sur lequel est inscrit :

- le numéro du centre,

- le nom de l'investigateur,
- le numéro patient,
- les initiales du patient,
- la date de l'examen

L'équipe de radiologie gravera les données radiologiques du patient sur ce CD et le retransmettra au centre investigateur. Les modalités du délai de gravage (immédiat ou différé de quelques jours) ainsi que celles de la transmission au centre investigateur (par courrier interne ou externe, remis avec les images ...) seront précisément définies lors de l'ouverture du centre (procédure locale à établir en amont par l'investigateur principal du centre).

Le centre investigateur clinique devra :

- vérifier la réception en temps et en heure des CD
- envoyer ce CD, dans les 5 jours qui suivent sa réception, au centre national de collection de l'imagerie (Sce Pr Daurès) où il sera anonymisé.

Transmission des radiographies pour une relecture centralisée :

La vérification des données centralisées sera réalisée à partir des CD recueillis au centre national de collection de l'imagerie (Service Pr Jean-Pierre Daurès).

Le premier CD radiologique des 2 premiers patients inclus de chaque centre fera l'objet d'un contrôle qualité. Ce contrôle sera réalisé par un opérateur préalablement formé. En cas de distorsion par rapport au protocole, l'opérateur préviendra le binôme radiologue qui rentrera alors en contact avec le service de radiologie concerné, afin d'obtenir ultérieurement les modifications techniques nécessaires.

IRM

Il s'agit d'une IRM du rachis cervical, dorsal, lombaire et des sacro-iliaques dont la description est détaillée dans l'annexe 27.

Tous les centres recueilleront cette information à M0. Seuls les centres de l'AP-HP recueilleront également cette information à M12, M24 et M60.

Transmission des données non centralisée :

Il sera demandé à chaque centre d'évaluer les IRM selon le système de cotation détaillée en annexe 27 et d'en reporter les résultats sur le cahier d'observation.

Transmission des images pour une relecture centralisée :

Pour chaque patient sera confié par le centre investigateur clinique à l'équipe d'IRM un CD au format DICOM sur lequel est inscrit :

- le numéro du centre,
- le nom de l'investigateur,
- le numéro patient,
- les initiales du patient,
- la date de l'examen

L'équipe d'IRM gravera les données de l'examen IRM du patient sur le CD fourni et le retransmettra au centre investigateur, qui l'adressera au centre coordinateur national d'imagerie.

Les modalités du délai de gravage (immédiat ou différé de quelques jours) ainsi que celles de la transmission au centre investigateur (par courrier interne ou externe, remis avec les images ...) seront précisément définies lors de l'ouverture du centre (procédure locale à établir en amont par l'investigateur principal du centre).

Le centre investigateur clinique devra :

- vérifier la réception en temps et en heure des CD
- envoyer ce CD, dans les 5 jours qui suivent sa réception, au centre national de collection de l'imagerie (Service du Pr Daurès) où il sera anonymisé.

Vérification de la qualité des données

Pour les données centralisées, le premier CD d'images IRM des 2 premiers patients inclus de chaque centre fera l'objet d'un contrôle qualité. Ce contrôle sera réalisé par un opérateur préalablement formé. En cas de distorsion par rapport au protocole, l'opérateur préviendra le binôme radiologue qui rentrera alors en contact avec le service de radiologie concerné, afin d'obtenir ultérieurement les modifications techniques nécessaires.

Elaboration d'une procédure au sein de chaque centre – Vision globale de la tâche de chaque centre investigateur pour les radiographies et l'IRM

- Afin de fluidifier chacune des étapes du circuit de l'imagerie, depuis le rendez-vous du patient jusqu'à l'envoi des CD, chaque centre devra, avant l'ouverture du centre, rédiger en commun avec le service d'imagerie une procédure
- Préparer pour chaque patient un CD identifié pour les radiographies, et si besoin un CD identifié pour l'IRM avec une page de cahier d'observation IRM
- Acheminer ces éléments au centre d'imagerie en même temps que le patient
- Vérifier la récupération de ces éléments dans les délais impartis
- Recopier les données de radiographie standard et d'IRM dans le cahier d'observation
- Adresser le(s) CD au centre national de collection de l'imagerie (Sce Pr Daurès) dans les délais impartis

3.3.2.d- Densitométrie osseuse

Elle comportera une évaluation de la densitométrie osseuse du rachis lombaire et du col fémoral. Une description est détaillée dans l'annexe 28.

Temps de recueil : Seuls, les centres qui disposent d'un appareil recueilleront cette donnée. Ces données seront recueillies à M0, M12 et M24 durant les deux premières années de l'étude, puis à M60.

Le centre investigateur doit garder dans l'intercalaire de la visite correspondante du cahier d'observation l'impression sur papier de l'examen de densitométrie. Ceci aidera l'attaché(e) de recherche clinique à vérifier les résultats de densitométrie osseuse et de composition corporelle saisis dans le cahier d'observation.

3.3.2.e- Echographie des enthèses

Elle comportera une évaluation bilatérale des insertions des enthèses des tendons d'Achille, des tendons rotuliens et des tendons épycondyliens. Une description est détaillée dans l'annexe 29.

Temps de recueil : Seuls, les centres qui disposent d'un appareil recueilleront cette donnée. Ces données seront recueillies à M0, M12 et M24 durant les deux premières années de l'étude, puis à M60.

Le centre investigateur doit garder dans l'intercalaire de la visite correspondante du cahier d'observation l'impression sur papier de l'examen.

Le centre investigateur doit enregistrer les données recueillies sur une disquette spécifique à cette étude. Cette disquette informatique sera à garder par le centre pour tout contrôle éventuel et/ou toute éventuelle future étude justifiant d'une analyse centralisée des données.

3.3.3 Circuit biologique et collections

La collection sera constituée de sérums, urines et acides nucléiques (ADN et ARN) extraits à partir de sang total, et conservée au laboratoire du Centre de Ressources Biologiques de l'hôpital Bichat (CRB) sous la responsabilité du Dr Joëlle BENESSIANO jusqu'à épuisement des échantillons. Les prélèvements seront réalisés à l'inclusion du patient et aux visites de suivi, selon un cahier de procédures biologiques précisant chacune des étapes à réaliser par le centre investigateur.

Le CRB enverra, avant les inclusions, à chaque centre investigateur un kit de prélèvement par patient avec des planches d'étiquettes pré-imprimées portant le numéro du patient. Un *numéro unique sera attribué à chaque échantillon*, les numéros ne seront jamais réutilisés, même en cas de retrait ou destruction de l'échantillon. Les prélèvements centrifugés et aliquotés par le centre, seront conservés à -80°C puis envoyés au CRB dans de la carboglace selon un rythme à définir en fonction des capacités locales de congélation.

Modalités de stockage de la collection

Les échantillons biologiques sont stockés dans des congélateurs à -80°C , de grande capacité (700 litres) secourus par des injections de CO_2 pour pallier aux brèves variations de températures ; ils sont équipés d'un système d'enregistrement et surveillance des températures. Un report d'alarmes (sonore, téléphonique et par Fax) permet une surveillance 24 heures sur 24, tous les jours de la semaine. Une procédure dégradée a été rédigée pour définir les modalités d'intervention (frigoriste, électricien de garde ou Biologiste en charge du CRB) en cas de défaillance d'un congélateur. Un congélateur de secours est maintenu vide pour permettre un transfert rapide des échantillons, en cas de panne prolongée d'une des enceintes de stockage.

La traçabilité de la température ambiante et de la température des enceintes de stockage est assurée par un logiciel de surveillance en réseau sur les deux sites de stockage. Tous les mois, le frigoriste de l'Hôpital a pour mission d'éditer le suivi des températures et le suivi des pannes ; les documents sont archivés au CRB. Il a de plus la charge d'assurer l'entretien préventif des congélateurs ainsi que la traçabilité de l'entretien.

Gestion informatisée des échantillons

La gestion informatisée des échantillons biologiques humains détenus par le CRB est réalisée sur du matériel dédié spécifiquement à cette activité. Les différents outils informatiques sont implantés en réseau dans l'hôpital (salle de réception, laboratoire, bureaux, salle de stockage...) et reliés à un serveur, sous la responsabilité du service Informatique de l'hôpital, qui assure les sauvegardes quotidiennes des données.

Engagements du CRB :

Le CRB s'engage à assurer les points suivants:

- La réception des échantillons et la vérification de leur intégrité
- Le respect de la confidentialité : le CRB s'engage à tenir pour confidentielles toutes les informations qui lui seront communiquées et à faire en sorte qu'elles ne soient pas divulguées à des tiers sans autorisation écrite de l'investigateur principal ou du co-investigateur.
- L'enregistrement et le rangement des échantillons au sein d'enceintes de stockage à température -80°C et -20°C munis d'un système de sécurisation et de surveillance. Le CRB pourra fournir sa procédure pour la vérification régulière des dégivrages, des températures indiquées, du bon état de marche de l'enregistrement des températures et de l'alarme, ainsi que ses procédures décrivant les actions prises en cas de panne d'un congélateur.
- A extraire les acides nucléiques (ADN et ARN) dans une enceinte du laboratoire de biologie moléculaire, en respectant les consignes générales de bonne exécution des analyses.

Contrôle de qualité

Les acides nucléiques extraits à partir de sang total (frais ou congelé) seront soumis à deux types de validation : quantitative et qualitative.

Validation quantitative : La mesure de la concentration des acides nucléiques extraits est réalisée par une technique fluorimétrique. Cette technique emploie un fluorochrome qui se fixe sur l'acide nucléique et qui,

excité à une longueur d'onde spécifique, émettra une quantité de fluorescence proportionnelle à la quantité d'acide nucléique. La concentration est ensuite calculée par rapport à une gamme de concentration connue. Pour le dosage de l'ADN, un fluorochrome se liant spécifiquement à l'ADN est utilisé (pic d'excitation : 365 nm et pic d'émission: 450 nm). Pour le dosage de l'ARN, un autre fluorochrome est utilisé (pics d'excitation : 470 et 500 nm et pic d'émission : 525 nm) ; il peut également se lier à l'ADN. Il n'y a, en revanche, pas d'interférence avec les protéines.

Validation qualitative : La méthode utilisée pour déterminer la pureté d'un acide nucléique est la Spectrophotométrie. Un échantillon est classiquement caractérisé par un rapport $A_{260}/A_{280} \geq 2$ pour l'ARN et ≥ 1.8 pour l'ADN.

Dans le cas des ARN totaux, l'électrophorèse par capillarité micro-fluidique (Agilent) sera utilisée. Cette technologie consiste en une miniaturisation de la migration sur gel qui permet de travailler avec 1 μ l d'échantillon à une très faible concentration.

3.4 Procédure d'inclusion des patients

Afin d'obtenir une population à l'étude la plus représentative possible des patients souffrant de cette affection, il sera organisé des réunions d'information auprès des rhumatologues libéraux, des médecins généralistes et du grand public. Il sera demandé à ces médecins d'adresser au centre régional tout patient répondant aux critères d'éligibilité de l'étude.

Une page d'inclusion prévue dans le cahier d'observation sera faxée par l'investigateur du centre, dès qu'un nouveau patient est inclus, à l'URC au 01.58.41.11.83.

3.5 Durée de participation et modalités de suivi des patients

La durée de participation des malades dans la cohorte sera de 10 ans soit une durée totale de l'étude de 12 ans (2 ans d'inclusion + 10 ans de suivi).

Le suivi des malades pour lesquels un diagnostic autre que celui de spondylarthropathie établi par le clinicien sera interrompu 2 ans après son inclusion. La durée minimale de présence dans la cohorte de ces malades sera de 2 ans. Si le diagnostic autre que celui de spondylarthropathie est établi après les 2 ans minimum de suivi, le patient sortira de l'étude.

Procédures de suivi

Le suivi des malades est réalisé *a priori* uniquement dans les centres investigateurs. Tous les patients inclus dans l'étude seront suivis au minimum deux ans.

Le suivi sera arrêté au terme de ces 2 années au plus tard pour chaque patient qui satisfera à un autre diagnostic que celui de spondylarthropathie à la fois selon l'opinion du clinicien (avec un coefficient de certitude supérieur à 7/10) et selon les critères de l'affection retenue.

Pour s'assurer du suivi des malades ne consultant plus dans les centres investigateurs, le centre de coordination disposera des adresses postales et coordonnées téléphoniques du malade, du médecin traitant ou du rhumatologue traitant. Pour ces malades, des auto-questionnaires postaux leur seront adressés et/un recueil de données téléphonique sera organisé.

Minimisation des perdus de vue

Pour réduire au maximum le nombre de perdus de vue, des actions auprès des patients et des médecins traitants ou rhumatologues libéraux seront entreprises :

- journal de la cohorte DESIR présentant les résultats acquis et les projets de recherche
- carte de suivi permettant aux malades de signaler leur changement d'adresse éventuel
- carte adressée chaque année au malade pour son anniversaire

4. ARRETS PREMATURES D'ESSAI

4.1 Motifs et description

Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :

- de la participation d'une personne à la recherche

Les patients peuvent sortir de l'étude s'ils le décident, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. La sortie d'essai peut aussi être motivée par l'investigateur et/ou le promoteur. Tous les cas de sortie d'étude doivent être documentés et l'investigateur doit en préciser la raison (ex : non présentation du patient aux visites après rappel, absence de coopération du patient, inefficacité du traitement, etc.).

Le suivi sera arrêté au terme de ces 2 années au plus tard pour chaque patient qui satisfera à un autre diagnostic que celui de spondylarthropathie à la fois selon l'opinion du clinicien (avec un coefficient de certitude supérieur à 7/10) et selon les critères de l'affection retenue.

- d'une partie ou de la totalité de la recherche. Le promoteur et/ou les autorités compétentes peuvent suspendre l'étude.

4.2 Procédures

L'arrêt prématuré de l'étude correspond à l'arrêt du suivi de la personne dans le cadre de la recherche

- Il n'est pas prévu de remplacement des malades interrompant la recherche en cours

Pour les sujets perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur et ses collaborateurs s'efforceront de préciser les raisons de la non présentation du patient à la visite et son état de santé.

4.3 Conséquence

Les patients sortis d'essai ne peuvent être inclus à nouveau dans l'étude. Leurs numéros d'inclusion et de traitement ne doivent pas être réutilisés.

5. SELECTION DE LA POPULATION ET SORTIES D'ETUDE

5.1 Nombre de patients (ou volontaires)

Le nombre de malades à inclure en tenant compte d'une part de la probabilité de perdus de vue (15 à 20 %) et d'autre part des différentes hypothèses varie de 685 à 768 patients. Il est ainsi retenu le chiffre de 700 (Cf paragraphe 7.2).

5.2 Critères d'inclusion

Les sujets doivent remplir toutes les conditions ou caractéristiques suivantes pour pouvoir être inclus dans l'étude :

- 1) Homme ou femme de plus de 18 ans et de moins de 50 ans, avec
- 2) Rachialgie inflammatoire récente définie par :
 - Douleur localisée au rachis lombaire ou dorsal ou fessalgie
 - Répondant aux critères de Calin ou de Berlin ou aux deux

Critères de Calin (au moins 4 des 5 critères suivants doivent être remplis) (ref. 25)

- Début insidieux
- Début avant l'âge de 40 ans
- Persistance depuis au moins trois mois
- Dérouillage matinal \geq 30 minutes
- Amélioration avec l'exercice

Critères de Berlin (au moins 2 des 4 critères suivants doivent être remplis) (ref. 26)

- Dérouillage matinal \geq 30 minutes
- Amélioration à l'exercice et absence d'amélioration au repos
- Douleur nocturne dans la seconde partie de la nuit
- Fessalgie à bascule

- 3) Durée des symptômes supérieure à 3 mois et inférieure à 3 ans
- 4) Symptomatologie susceptible, d'après le médecin, d'être en rapport avec une spondylarthropathie (EVN \geq 5 sur une échelle de 0 à 10)
- 5) Réalisation d'un examen médical préalable (*résultats à communiquer au patient*)
- 6) Consentement éclairé daté et signé volontairement

5.3 Critères de non-inclusion

Les sujets avec une des caractéristiques ou conditions suivantes ne pourront pas être inclus dans l'étude.

- 1) Patient avec diagnostic formel d'une pathologie douloureuse du rachis, autre que celui de spondylarthropathie (exemple : discopathie mécanique symptomatique)
- 2) Femme enceinte (N'importe quelle méthode de contraception sera acceptée (contraception orale, stérilet...))
- 3) Antécédents d'alcoolisme, toxicomanie, problèmes psychologiques, co-morbidités sévères qui pourraient éventuellement invalider le consentement éclairé ou limiter la compliance du patient au protocole de l'étude
- 4) Antécédent de traitement par biothérapie et notamment anti-TNF. Par contre, il est possible d'inclure les patients ayant reçu ou recevant un traitement de fond de spondylarthropathie et notamment Salazopyrine, Méthotrexate ou Imurel.
- 5) Contre-indication à l'IRM (Clips chirurgicaux ferro-magnétiques, Implants oculaires, Corps étranger métallique intraoculaire ou dans le système nerveux, Implants ou objets métalliques susceptibles de concentrer le champ de radiofréquence, Implants cochléaires, Stimulateur cérébral ou cardiaque)
- 6) Il est possible d'inclure les patients ayant reçu ou recevant une corticothérapie à condition que cette corticothérapie
 - Soit stable depuis au moins 4 semaines à l'inclusion.
 - Soit administrée à une posologie quotidienne inférieure à 10 mg de prednisone.
- 7) Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

5.4 Critères de sortie d'étude

- 1) La décision du patient de ne plus vouloir être suivi dans cette cohorte représente un critère de sortie d'étude durant les deux premières années.
- 2) Le diagnostic autre que la spondylarthropathie entraîne une sortie du patient après 2 ans minimum de suivi dans l'essai. Après cette date, seuls les patients répondant formellement aux critères d'une affection autre que ceux de spondylarthropathie même possible ne seront plus suivis.

Une grossesse débutée en cours d'étude ne sera pas un critère d'exclusion, la patiente continuera son suivi au sein de la cohorte excepté les examens radiologiques et IRM qui ne seront pas réalisés pendant toute la durée de la grossesse.

6 EVALUATION DE LA SECURITE

6.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

- Définition d'un événement indésirable (EI) : on considère comme événement indésirable toute manifestation nocive non recherchée ou aggravation d'une situation préexistante, survenant chez une

personne se prêtant à la recherche biomédicale, qu'elle soit ou non considérée comme liée à l'exposition du traitement de l'étude.

- Effet indésirable d'un médicament expérimental : Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée

- Définition d'un événement ou effet indésirable grave (EIG) : Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Un cancer, une grossesse, un surdosage ou un abus médicamenteux seront déclarés comme un événement grave.

Une hospitalisation programmée avant le début de l'étude ne sera pas considérée comme événement grave.

- Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental : Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- Fait nouveau : Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

6.2 Méthodes et calendrier

Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité Outre les réunions de mise en place et d'information auprès de la communauté médicale de cette cohorte, il est prévu une réunion annuelle du comité scientifique et une réunion au moins bi-annuelle du comité de coordination. En fonction des questions soulevées, d'autres réunions seront organisées. Par ailleurs, un contact hebdomadaire sera assuré entre le principal investigateur et l'auxiliaire de recherche clinique en charge de la coordination de cette cohorte.

6.2.1 Comité des membres fondateurs

Le comité sera constitué des initiateurs cliniciens du projet :

- représentant de la SFR : Maxime Dougados
- représentant de l'INSERM : Francis Berenbaum.
- représentant des laboratoires Wyeth : Claude Griscelli

- représentant de l'AP-HP : Jean-Marc Treluyer

Il définira l'organisation générale (rôles respectifs du Comité de coordination et du Comité scientifique) et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations.

Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche

Les membres de ce comité signeront une convention précisant les modalités de fonctionnement (organisation des réunions des investigateurs par exemple), les financements et la durée des engagements vis-à-vis de la cohorte. Le contenu de cette convention sera également définie par ce comité : rôle des différents partenaires, utilisation des données, conditions de publications

Le renouvellement des membres de ce comité sera discuté à la fin de chaque durée d'engagement.

6.2.2 Comité de surveillance indépendant

Cette étude ne faisant courir aucun risque particulier aux volontaires, ce comité ne sera pas constitué.

6.2.3 Comité de coordination

Le Comité de Coordination est composé de :

Docteur Joëlle BENESSIANO, Hôpital Bichat, Paris
 Professeur Francis BERENBAUM, Hôpital Saint-Antoine, Paris
 Professeur Pascal CLAUDEPIERRE, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
 Professeur Bernard COMBE, CHU Lapeyronnie, Montpellier
 Docteur Patricia DARGENT, INSERM U-149, Villejuif
 Professeur Jean-Pierre DAURES, IURC-INSERM, Montpellier
 Professeur Maxime DOUGADOS, Hôpital Cochin, Paris
 Professeur Philippe GOUPILLE, CHU Bretonneau, Tours
 Professeur Alain SARAUX, CHU La Cavale Blanche, Brest
 Professeur Jean-Marc TRELUYER, URC Paris Centre
 Professeur Daniel WENDLING, CHU Jean Minjoz, Besançon

Participeront également au Comité de Coordination des personnes invitées en fonction des questions mises à l'ordre du jour.

Rôle

S'assurer du bon fonctionnement de la cohorte (inclusions, suivi,...)

Gérer les aspects logistiques, administratifs, financiers

Mise au point du protocole, du cahier d'observation, du budget

Réaliser les manuels opérationnels

6.2.4 Comité scientifique

Le comité scientifique est composé de :

- Membres du Comité d'Orientation Stratégique
- Membres du Comité de Coordination

- Personnalités françaises ou étrangères
 - Docteur Maria-Antonietta d’AGOSTINO, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne sur Seine
 - Docteur Joëlle BENESSIANO, Hôpital Bichat, Paris
 - Professeur Francis BERENBAUM, Hôpital Saint Antoine, Paris
 - Professeur Maxime BREBAN, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne sur Seine
 - Professeur Alain CANTAGREL, Hôpital de Rangueil, Toulouse
 - Professeur Pascal CLAUDEPIERRE, Hôpital Henri Mondor, Créteil
 - Professeur Bernard COMBE, CHU Lapeyronnie, Montpellier
 - Professeur Anne COTTEN, CHU Roger Salengro, Lille
 - Docteur Patricia DARGENT, INSERM 149, Villejuif
 - Professeur Jean-Pierre DAURES, IURC-INSERM Montpellier
 - Professeur Maxime DOUGADOS, CHU Cochin
 - Professeur Bruno FAUTREL, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris
 - Professeur Philippe GOUPILLE, CHU Tours
 - Professeur Désirée van der HEIJDE, Maastricht
 - Docteur Corinne MICELI, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre
 - Docteur Pascal RICHETTE, Hôpital Lariboisière, Paris
 - Docteur Thao PHAM, CHU La Conception, Marseille
 - Professeur Christian ROUX, Hôpital Cochin, Paris
 - Docteur Martin RUDWALEIT, Berlin
 - Professeur Alain SARAUX, CHU La Cavale Blanche, Brest
 - Professeur Daniel WENDLING

- Des représentants des laboratoires Wyeth assisteront au Comité Scientifique :
 - Docteur Danièle GIRAULT
 - Docteur Isabelle LOGEART

Les deux experts internationaux permettront une coordination avec les autres cohortes de spondylarthropathies.

Le comité scientifique sera renouvelé, comme le Comité des membres fondateurs, à la fin de chaque engagement.

Rôle

Le Comité Scientifique est chargé de :

1. participer à l’élaboration du protocole
2. évaluer et de retenir les projets scientifiquement pertinents par les équipes les mieux à même de réaliser le travail. En cas de projets similaires par des équipes différentes, le conseil scientifique pourra proposer des collaborations entre ces équipes. Le comité stratégique valide les propositions du Conseil Scientifique.
3. de suivre l’évolution des travaux engagés par une analyse d’un rapport d’activité annuel en français, d’un rapport court en anglais et du recueil des publications.

6.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables

6.3.1 Evènements indésirables **non graves** :

Tout évènement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

6.3.2 Evènements indésirables graves (EIG) :

Les investigateurs doivent notifier **immédiatement** au promoteur AP-HP les évènements indésirables graves tels que définis ci-dessus.

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves (du cahier d'observation de la recherche) et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, immédiatement (après si possible un appel téléphonique au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale inattendus).

L'investigateur doit également informer l'ARC en charge de la recherche de la survenue de l'EIG.

Pour chaque évènement indésirable grave, **l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels.**

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un évènement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- **soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,**
- **soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).**

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, **l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés** (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

- Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

Elle sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

En cas d'effet indésirable grave inattendu dû à l'un des traitements de la recherche ou à la recherche elle-même, les autorités compétentes, le Comité de Protection des Personnes et les investigateurs de la recherche devront être informés.

6.4 Conduite à tenir pendant et après l'étude

Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'évènements indésirables

Tout patient présentant un évènement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.
- Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

7. ANALYSE STATISTIQUE

7.1 Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques

Cette cohorte sera analysée de manière descriptive, mais aussi en tenant compte du facteur temps. Les tests classiques seront utilisés pour l'analyse descriptive.

Pour l'analyse temporelle, si on étudie la survie, on utilisera l'estimation de Kaplan Meier ou de Nelson Aalen et on comparera les groupes de survie par le test de Log Rank. En multivarié, nous utiliserons

le modèle de Cox après avoir vérifié les hypothèses temporo-dépendantes. Pour cela, nous utiliserons des analyses de variance en mesures répétées avec ou sans effet groupe, des modèles mixtes, des modèles GEE ainsi que des modèles multi états en identifiant avec les professionnels les divers états utiles et en estimant les forces de passage d'un état à un autre avec retour. Les modèles utilisés seront Markovien ou semi-Markovien.

Nous rechercherons ainsi les facteurs explicatifs de sacro-iléite à la radio classique à 5 ans ou utilisant une courbe ROC avec un modèle multivarié. Si possible, nous construirons un score avec seuil de prédictibilité. Le seuil global des tests sera de 5 % et le logiciel utilisé sera SAS *versus* 8.

7.2 Nombre de patients / sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé en fonction de l'objectif principal de cette étude, à savoir la capacité de démontrer l'intérêt de certaines investigations comme l'IRM chez des patients souffrant de rachialgies inflammatoires pour prédire la survenue d'une spondylarthrite ankylosante. En effet, à l'heure actuelle, nombre d'études soulignent la probabilité d'observer des lésions IRM évoquant une inflammation de la région sacro-iliaque chez des patients souffrant de rachialgies inflammatoires et/ou de spondylarthropathie indifférenciée sans signe radiologique témoignant d'une sacroiliite. Par contre, on ne connaît pas encore la validité de ces anomalies IRM pour prédire la survenue d'une spondylarthrite ankylosante définie par la présence d'une sacroiliite radiologique (critères de New York modifiés).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a tenu compte des éléments suivants :

La probabilité que les patients inclus répondent aux critères de New York modifié pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante après 5 ans de suivi est estimée de l'ordre de 70 à 90 %.

Les données récemment obtenues dans les cohortes allemande et hollandaise suggèrent que ces anomalies à l'IRM évocatrices d'inflammation des sacro-iliaques est de l'ordre de 30 à 50 % (ref. Heuft Dorenbosde *et al.* Ann Rheum Dis, 2006, published on line 22 oct 2005).

Le calcul du nombre de malades a été fait en estimant un risque relatif « cliniquement pertinent » de l'ordre de 2 ou 3 avec une puissance de 90 %.

Pour a) chacun de ces risques relatifs (2 ou 3), b) 3 situations différentes de pourcentages de malades ayant une d'anomalie IRM au début de l'étude (30,40,50%) et enfin c) 3 situations différentes de pourcentage de malades ayant une sacroiliite radiologique à 5 ans chez les patients ayant une anomalie IRM au début de l'étude (70 %, 80 % et 90 %), le nombre de malades a été calculé pour un risque α de 5 % bilatéral et une puissance de 90%.

1. Première hypothèse : Pourcentage de malades au début de l'étude ayant une anomalie IRM des sacro-iliaques : 30 %

Risque relatif	Probabilité de sacroiliite à 5 ans chez les malades ayant une anomalie IRM au début de l'étude	Nombre de malades avec une anomalie IRM au début de l'étude	Nombre de malades sans anomalie IRM au début de l'étude
2	90 %	186	428
	80 %	77	178
	70 %	40	92
3	90 %	186	428

80 %	77	178
70 %	40	92

2. *Deuxième hypothèse* : Pourcentage de malades au début de l'étude ayant une anomalie IRM des sacro-iliaques : 40 %

Risque relatif	Probabilité de sacroiliite à 5 ans chez les malades n'ayant pas d'anomalie IRM au début de l'étude	Nombre de malades avec une anomalie IRM au début de l'étude	Nombre de malades sans anomalie IRM au début de l'étude
2	90 %	219	329
	80 %	90	135
	70 %	47	71
3	90 %	68	102
	80 %	25	38
	70 %	10	15

3. *Troisième hypothèse* : Pourcentage de malades au début de l'étude ayant une anomalie IRM des sacro-iliaques : 50 %

Risque relatif	Probabilité de sacroiliite à 5 ans chez les malades n'ayant pas d'anomalie IRM au début de l'étude	Nombre de malades avec une anomalie IRM au début de l'étude	Nombre de malades sans anomalie IRM au début de l'étude
2	90 %	266	266
	80 %	109	109
	70 %	56	56
3	90 %	82	82
	80 %	30	30
	70 %	12	12

Au total, le nombre de malades à inclure en tenant compte d'une part de la probabilité de perdus de vue (15 à 20 %) et d'autre part des différentes hypothèses varie de 685 à 768 patients. Il est ainsi retenu le chiffre de 700.

8. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

Transmission des données du cahier d'observation vers le prestataire assurant la saisie

Les investigateurs enverront après chaque visite effectuée et sous enveloppe T, les pages du cahier d'observation complétées lors de la visite.

Les données seront saisies par un prestataire de service. Ces données saisies seront ensuite consultables sur un site Internet protégé accessible uniquement pour le centre de coordination. Ceci qui permettra un monitoring centralisé et des corrections tracées directement sur la base.

9. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur.

Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera faite conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

9.1 Procédures de monitoring

Cette étude a été évaluée en risque A. Le niveau de monitoring sera déterminé dans un document annexe (plan et guide de monitoring)

Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche.

- Visite d'ouverture de chaque centre : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

- Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,

Vérification des consentements éclairés des patients

Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.

- Visite de fermeture : récupération des cahiers d'observation, bilan à la pharmacie, documents de la recherche biomédicale, archivage.

9.2 Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique).

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction.

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

9.3 Contrôle qualité par une équipe d'audit

Toute étude peut à tout moment être auditée par le promoteur. Lors de la visite des auditeurs, l'investigateur et son équipe se rendent disponibles, leur autorisent l'accès au plateau technique, au matériel de l'étude ainsi qu'aux dossiers des patients.

L'anonymat du patient doit être respecté et les informations vérifiées lors de ces contrôles doivent rester confidentielles.

9.4 Contrôle de qualité par les Autorités de Santé

Lors d'une éventuelle inspection par les Autorités de Santé, les points suivants peuvent être contrôlés :

- l'organisation générale de l'étude,
- la qualification du personnel chargé de sa réalisation,
- la qualité des équipements,
- les formulaires de consentements éclairés,
- l'obtention de l'avis du CPP,
- les modalités de dispense et de stockage des produits,
- la conduite de l'étude,
- l'archivage des documents relatifs à l'étude.

En cas d'inspection par les autorités, l'investigateur informe le promoteur dès que la demande lui en a été faite.

10. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP est le promoteur et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions réglementaires.

10.1 Textes en vigueur

L'étude sera conduite conformément :

- à la version actualisée de la Déclaration d'Helsinki
- aux lignes directrices des Bonnes Pratiques Cliniques Française version du 30 novembre 2006

10.2 Sélection des centres investigateurs

Le recrutement des malades sera effectué dans 26 services de rhumatologie volontaires (cf. annexe 1) répondant aux critères de qualité prédéfinis. Ces centres sont des services hospitaliers universitaires ou généraux invités par la Société Française de Rhumatologie. Les centres volontaires se sont engagés à respecter la charte résumée dans l'annexe 2.

10.3 Demande d'autorisation auprès de la DGS

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente la DGS. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

10.4 Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

10.5 Modifications

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur. Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet **par le promoteur après paiement d'une taxe** d'une demande d'autorisation auprès de la DGS et/ou d'une demande d'avis du CPP.

10.6 Confidentialité des données et Déclaration CNIL

L'investigateur doit tenir à jour une liste de tous les patients sélectionnés / inclus dans l'étude, notamment en faisant apparaître les initiales des patients de la même façon que dans le cahier d'observation.

Afin de respecter l'anonymat des patients, chaque patient se verra attribuer un code anonyme correspondant au numéro du centre investigateur et au numéro d'entrée du patient par centre en fonction de l'ordre d'inclusion dans le protocole. Seules la première lettre du nom du patient et l'initiale du prénom seront reportés sur le cahier d'observation.

10.6.1 Fichier informatisé des données

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une **méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004** car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une **procédure de déclaration simplifiée** lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR06001 simplifiée.

10.6.2 Fichier non anonyme

Le fichier informatisé comportant les noms complets et adresse des patients inclus dans l'étude sera hébergé uniquement sur un ordinateur de l'URC Paris-Centre. Ce fichier fera l'objet d'une demande d'autorisation unitaire auprès de la CNIL.

10.7 Note d'information et Consentement éclairé

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessitant la recherche biomédicale.

Le consentement éclairé sera recueilli soit lors d'une visite de sélection soit le jour même de l'inclusion, selon le système d'organisation interne de chaque centre

Le patient doit lire et examiner le contenu du formulaire avant de le signer, de le dater et il doit en recevoir une copie signée. Aucun patient ne peut participer à cette étude avant d'avoir donné son consentement éclairé.

Le patient lui-même a le droit de retirer son consentement à tout moment sans que cela ait d'impact sur la qualité de sa prise en charge.

La participation à l'étude est volontaire. Les patients ne pourront participer à l'étude que s'ils ont donné leur consentement libre et éclairé par écrit.

L'anonymat du patient sera respecté durant l'étude et lors de publications éventuelles.

Le formulaire de consentement sera paraphé et signé en trois exemplaires par les patients et le médecin investigateur. Une copie de ce document sera remise au patient ; l'investigateur devra garder le deuxième exemplaire dans ses archives pendant un minimum de 15 ans ; le troisième exemplaire sera remis à la fin de l'étude au promoteur sous enveloppe scellée.

Toutes les données recueillies seront traitées d'une manière garantissant la plus stricte confidentialité. Les patients seront informés que l'archivage et le traitement informatique des données recueillies à l'occasion de l'étude seront effectués en accord avec la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 dite "Loi Informatique et Libertés" (et modifiée par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994).

Les patients seront également informés que les assistants de recherche clinique désignés par l'Unité de Recherche Clinique Paris Centre, les inspecteurs des autorités de santé et les membres du CPP peuvent demander l'accès aux données cliniques sources aux seules fins de vérification des données présentées dans le cahier d'observation. Le formulaire de consentement éclairé devra préciser ce point de manière explicite.

10.8 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon le plan de

référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.¹¹ Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

(voir BPC, chapitre 8 : documents essentiels)

Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de la DGS et de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur,
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

12. FINANCEMENT ET ASSURANCE

12.1 Assurance

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie GERLING KONZERN pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

12.2 Engagement scientifique

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de **l'engagement scientifique (document type DRCD)** daté et signé **par chaque investigateur** de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

12.3 Financement

Pour mener à bien cette étude un contrat tripartite sera établi entre l'AP-HP, Wyeth et la SFR.

13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable ainsi que l'accord du comité de coordination..

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant. Les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

La publication mentionnera obligatoirement le Centre de Ressources Biologiques de l'hôpital Bichat-Claude Bernard dans la rubrique des méthodes.

Toute publication devra être mentionnée avec la mention : « cette recherche a été réalisée avec le soutien institutionnel des laboratoires Wyeth Pharmaceuticals France ».

14. LISTE DES ANNEXES

1. Liste des centres et investigateurs
2. Charte des centres investigateurs
3. Engagement scientifique
4. Formulaire de déclaration des EIG
5. Organisation de la cohorte
6. Validation des demandes d'accès à la cohorte
7. Echelle BASG
8. Echelle BASDAI
9. Echelle BASFI
10. Echelle HAQ
11. Echelle SF36

12. Echelle ASQol
13. Questionnaire médico-économique
14. Indice de Schober modifié
15. Ampliation thoracique
16. Distance occiput mur
17. Distance tragus mur
18. Distance doigt sol
19. Flexion latérale du rachis
20. Rotation du rachis cervical
21. Distance inter-malléolaire
22. Echelle BASMI
23. Modalité d'acquisition des données radiologiques
24. Score radiologique mSASSS
25. Score radiologique BASRI
26. Critères de classification de spondylarthrite ankylosante : Critères modifiés de New York
27. IRM des lésions de spondylarthropathie
28. Modalités d'acquisition et d'évaluation de la densitométrie osseuse
29. Modalités d'acquisition et d'évaluation de l'échographie des enthèses
30. Bibliographie générale

Annexe 1 : Liste des centres et des investigateurs

Centre n°	Hôpital	Investigateurs du centre	Téléphones
1	CHU Cochin Service de rhumatologie B 27 bd du Fbg St-Jacques 75014 Paris	Pr Maxime DOUGADOS	01.58.41.25.62
2	CHU Cochin Service de rhumatologie A 27 bd du Fbg St-Jacques 75014 Paris	Pr André KAHAN	01.58.41.25.50
3	CHU Bichat Service de rhumatologie 46 rue Henri Huchard 75018 Paris	Pr Olivier MEYER	01.40.25.74.03
4	GHU La Pitié-Salpêtrière Service de rhumatologie 47-83 boulevard de l'hôpital 75651 Paris cedex 13	Pr Pierre BOURGEOIS	01.42.17.78.01
5	CHU Saint Antoine Service de rhumatologie 184 rue du faubourg St Antoine 75012 Paris	Pr Francis BERENBAUM	01.49.28.25.20
6	CHU Henri Mondor Service de rhumatologie 51 avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny 94010 Créteil	Pr Pascal CLAUDEPIERRE	01.49.81.47.04
7	CHU Ambroise Paré Service de rhumatologie 9 avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne Billancourt	Pr Maxime BREBAN	01.49.09.56.74
8	Hôpital Robert Ballanger Boulevard Robert Ballanger 93602 Aulnay sous Bois cedex	Dr Bernadette SAINT-MARCOUX	01.49.36.71.38
9	Hôpital René Dubos Service de rhumatologie 6 avenue de l'Île de France 95300 Pontoise	Pr Edouard PERTUISET	01.30.75.43.90
10	CHU Trousseau Service de rhumatologie Avenue de la République 37044 Chambray les Tours cedex	Pr Philippe GOUPILLE	02.47.47.59.17
11	Hôpital Général Service de rhumatologie 3 rue du faubourg Raines 21000 Dijon	Pr Jean-François MAILLEFERT	03.80.29.37.45
12	CH Le Mans Service de rhumatologie 194 avenue Rubillard 72037 Le Mans cedex	Dr Xavier PUECHAL	02.43.43.26.56
13	Hôpital Jean Minjoz Service de rhumatologie Boulevard Fleming 25030 Besançon	Pr Daniel WENDLING	03.81.66.82.41

14	Hôpital Lapeyronie Service de rhumatologie 371 Avenue du Doyen Gaston Girard 34295 Montpellier cedex 5	Pr Bernard COMBE	04.67.33.87.10
15	CHU Nice Hôpital Archet 151 route Saint-Antoine de Ginestière 06200 Nice	Pr Liana EULLER-ZIEGLER	04.92.03.55.12
16	Hôpital Lariboisière Service de rhumatologie 2 rue Ambroise Paré 75475 Paris cedex 10	Dr Pascal RICHETTE	01.49.95.88.25
17	Hôpital de la Conception 147 boulevard Baille 13385 Marseille cedex 5	Pr Pierre LAFFORGUE	04.91.38.38.12
18	CHU Amiens Service de rhumatologie 2 place Victor Pauchet 80001 Amiens Cedex 1	Dr Patrick BOUMIER	03.22.66.82.50
19	Hôpital Gabriel Montpied Service de rhumatologie Place Henri Dunant 63003 Clermont-Ferrand Cedex	Pr Jean-Michel RISTORI	04.73.75.14.88
20	Hôpital Pellegrin Service de rhumatologie place Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux	Dr Nadia MEHSEN	05.56.79.55.56
21	Hôpital Brabois Service de Rhumatologie Rue Morvan Vandoeuvre les Nancy	Dr Damien LOEUILLE	03.83.15.32.03
22	Hôpital Roger Salengro Service de rhumatologie Rue du Professeur Emile Laine 59037 Lille cedex	Pr René-Marc FLIPO	03 20 44 60 62
23	Hôpital Cavale Blanche Service de rhumatologie Boulevard Tanguy Prigent 29609 Brest cedex	Pr Alain SARAUX	
24	Hôpital Bicêtre Service de rhumatologie 78 rue du Général Leclerc 94276 Le Kremlin Bicêtre	Dr Corinne MICELI	01.45.21.37.61
25	Hôpital Larrey 24 Chemin Pouvourville 31400 Toulouse	Pr Alain CANTAGREL	05.61.32.27.21
26	Hôpital de Bois-Guillaume (CHU Rouen) Service de Rhumatologie 147 avenue du Maréchal Juin 76 230 Bois-Guillaume	Pr Olivier VITTECOQ	02.32.88.90.19

Annexe 2 : Charte des centres investigateurs

Le service hospitalier, _____, participant à l'étude (dénommé centre investigateur)
s'engage à :

Ces engagements feront l'objet d'un contrat signé entre le coordonnateur de l'étude d'une part et le centre investigateur d'autre part.

Engagements	Oui	Non
1. Avoir une implication forte et reconnue dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante et des spondylarthropathies et disposer d'un recrutement important de patients atteints de spondylarthropathie. Ce recrutement doit porter sur des patients stables sur le plan géographique afin d'avoir un nombre réduit de perdus de vue.		
2. Avoir le potentiel d'inclure dans la cohorte DESIR au moins 35 patients sur une période de 2 ans. Sinon, préciser le nombre d'inclusions prévisibles.		Préciser...
3. Avoir une expérience avérée dans la recherche clinique au long cours (plusieurs années), qu'il s'agisse d'essais thérapeutiques, d'études épidémiologiques ou de suivi de cohortes.		
4. Mettre en œuvre localement tous les moyens nécessaires (travail en réseau, campagne médiatique, ...), aux fins d'assurer une bonne représentativité de l'échantillon des patients recrutés.		
5. Mettre en œuvre et à maintenir pendant toute la durée de l'étude, soit au minimum 5 ans, l'ensemble des moyens humains et matériels (stockage temporaire de sérum, urines, DNA, RNA) nécessaire à la bonne réalisation de cette étude.		
6. Informer rapidement le Comité de Coordination, si des difficultés surviennent quelle qu'en soit la nature, aux fins de trouver rapidement une solution.		
7. Disposer de personnel(s) de recherche clinique (infirmière et/ou auxiliaire de recherche clinique) dont tout ou partie du temps est spécifiquement dédié à cette étude et nommer un médecin responsable de l'étude dans le service qui sera le contact direct avec les coordinateurs de l'étude.		
8. Disposer de locaux permettant la réalisation de l'étude, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, avec notamment plages horaires de consultations spécifiques, lieu de stockage spécifique des cahiers d'observation.		
9. Disposer de l'accès à un congélateur à -80°C. avec sécurisation et pouvoir centrifuger immédiatement les prélèvements, soit sur place, soit en sous-traitant dans un laboratoire proche (préciser la formule choisie avant l'ouverture du centre)		
10. S'engager à rappeler chaque patient 2 à 4 semaines avant la date de la prochaine consultation, afin de limiter le risque de perdus de vue		
11. S'engager à organiser avant l'ouverture du centre, une réunion avec le radiologue local afin d'expliquer la méthodologie pour les radiologies standards numérisées, les IRM, la rédaction des compte-rendus et la copie des radiographies et des IRM sur un CD, en fonction du protocole.		
12. Recueillir les données radiographiques (radiographies standards, IRM) sous forme numérisée à l'aide de CD Rom qui seront spécifiques à l'étude.		
13. Accepter d'accueillir une visite sur site du représentant du centre de coordination, avant l'ouverture de son centre, puis au moins une fois par an.		
14. Accepter que le médecin responsable de l'étude dans le centre ait un rendez-vous téléphonique régulier (au moins une fois par trimestre) avec l'auxiliaire de recherche clinique coordinatrice pour régler les demandes d'information complémentaires et/ou éclaircissement (Queries).		

15. Accepter d'accueillir une visite sur site, à tout moment de l'étude, et s'engager à mettre à disposition les cahiers d'observation et toute donnée ou renseignement nécessaires à l'étude, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques.		
16. S'engager à ce qu'au moins un membre du centre (médecin, infirmière, attaché de recherches cliniques) participe à la réunion de mise en place du projet et aux réunions de suivi (environ 2 fois par an).		
17. Accepter que les coordonnées des malades et des médecins traitants soient transmises au centre de coordination qui sera autorisé à entrer en contact avec ceux-ci si nécessaire.		
18. Collaborer avec les rhumatologues libéraux de sa région pour faciliter non seulement le recrutement, mais aussi l'adhésion du patient à la cohorte.		
19. Etre disponible pour recevoir les patients répondant aux critères de pré-sélection et adressés par les rhumatologues libéraux dans un délai inférieur à 2 semaines.		
20. Adresser les résultats cliniques, biologiques, radiologiques effectués dans le cadre de cette cohorte au sein du service hospitalier aussi rapidement que possible au rhumatologue traitant.		
21. Ne pas influencer sur la prise en charge thérapeutique du patient si celui-ci (celle-ci) est suivi(e) par un rhumatologue, sauf en cas d'accord explicite de ce médecin.		

Fait à, le

Nom et Signature
du Responsable du Centre Investigateur

Annexe 3 : Engagement scientifique

FORMULAIRE D'ENGAGEMENT
SCIENTIFIQUE

Code de la recherche biomédicale : P070302

Modèle sans monitoring

Titre de la recherche : Cohorte Française sur le DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes.....

Numéro de version et date du protocole remis :

1. L'investigateur principal et ses collaborateurs médecins sont qualifiés de par leur formation et leur expérience professionnelle pour conduire une recherche biomédicale dans l'indication :confirmée dans leur *curriculum vitæ daté et signé (avec le numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins)* qu'ils ont fourni au promoteur.
2. L'investigateur principal et ses collaborateurs médecins certifient qu'ils s'engagent à mener cette recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques et en accord avec la loi du 20 décembre 1988 modifiée par la loi 2004-806 sur les recherches biomédicales, ses décrets et arrêtés d'application.
3. L'investigateur principal et ses collaborateurs médecins s'engagent à respecter les règles d'éthique médicale définies par l'Association médicale mondiale dans la déclaration d'Helsinki ci-jointe dans sa version amendée à Somerset West (octobre 1996) et les règles de confidentialité.
4. L'investigateur principal et ses collaborateurs médecins ont pris connaissance des pré-requis de cette recherche, du protocole et de ses annexes. Ils s'engagent au respect du protocole pendant la recherche et à veiller à la qualité du recueil des données dans les cahiers d'observation.
5. L'investigateur principal certifie qu'il possède les moyens pour mener à bien la recherche concernée en terme de disponibilité, personnel, recrutement des personnes, plateau technique et environnement.
6. L'investigateur principal et ses collaborateurs médecins s'engagent à obtenir le consentement libre, éclairé de toute personne susceptible de se prêter à la recherche biomédicale ou de son représentant légal le cas échéant. Celui-ci sera obtenu après information objective des personnes, remise du formulaire d'information et sera notifié par écrit, si possible après un délai de réflexion de la personne. A la fin de la recherche, l'ensemble des **originaux** des consentements obtenus sera archivé par le centre et un jeu complémentaire de tous les consentements sera fourni au promoteur sous enveloppe scellée.
7. L'investigateur principal s'engage à conserver les cahiers d'observation des personnes qui se prêtent à la recherche ainsi que l'ensemble des documents source qui sont pertinents dans le cadre de cette recherche biomédicale. L'investigateur principal s'engage à informer périodiquement le promoteur du nombre des inclusions qu'ils effectuent.
8. L'investigateur principal ou ses collaborateurs médecins informeront dans les 48 heures le promoteur, selon les indications de la recherche, de tout événement indésirable grave ou fait nouveau qui surviendrait durant la recherche, à l'aide de la fiche type DIRC.
9. L'investigateur principal accepte le principe d'un contrôle sous forme d'audit du promoteur et/ou d'inspection par les autorités de santé. Il accepte également de répondre dans les meilleurs délais à toute demande d'informations ou de données émanant du promoteur.
10. L'investigateur principal s'engage à informer l'AP-HP de toute publication mentionnant la présente recherche et d'y citer l'AP-HP comme promoteur de la recherche. Il s'engage également, si nécessaire, à collaborer à la rédaction du rapport final avec le coordonnateur de la recherche.
11. L'investigateur principal déclare que cette recherche biomédicale sera réalisée sous sa responsabilité personnelle.
12. L'investigateur principal est le correspondant référent du promoteur dans chaque centre. Il accepte de former au protocole et de superviser le travail de l'équipe locale dont il a fourni une liste nominative au promoteur.

Nom et signature de l'investigateur principal :

Collaborateurs médecins du centre:

Nom(s) :	Fonction(s) :	Signature(s)
.....
.....
.....
.....

Date :/...../.....

tampon

du

service

Annexe 4 : Formulaire de déclaration des EIG

FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG) SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE SUR UN MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS



PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

____ - ____ - DRCD - ____ - ____ - ____

**Cette fiche doit être retournée dûment complétée recto-verso au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99
A l'attention de Yannick VACHER et de Houria MEBAREK**

Date de notification :

____ | ____ | ____
jj mm aaaa

Code de la Recherche : P070302

N°IDRCB 2007-A00608-45

Déclaration initiale

Suivi d'EIG déclaré

Titre de la Recherche Biomédicale : Cohorte Française sur le DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes

1) Nom et adresse du centre : _____

Centre n°: ____ | Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : _____

2) Identification du patient :

Nom : ____ | Prénom : ____
 Patient n°: _____
 Sexe : Masculin Féminin
 Date de naissance : ____ | ____ | ____ | ____
 Age : ____ | ans
 Poids : ____ | kg
 Taille : ____ | cm
 Date d'inclusion : ____ | ____ | ____ | ____
 Date de randomisation : ____ | ____ | ____ | ____
 Bras _____ Bras _____

3) Evénement indésirable grave :

Décès
 Mise en jeu du pronostic vital
 Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :
 Du ____ | ____ | ____ | ____ au ____ | ____ | ____ | ____ en cours
 Incapacité ou invalidité
 Anomalie congénitale
 Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...) : _____

4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :

Intensité : Légère Modérée Sévère

Date de survenue : ____ | ____ | ____ | ____ et heure de survenue : ____ | ____
 jj mm aaaa hh min

Délai de survenue après la dernière prise : _____

5) Médicament(s) expérimental(aux) administré(s) avant la survenue de l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité * (1,2,3 ou 4)
			____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____ ____		
			____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____ ____		
			____ ____ ____ ____	<input type="checkbox"/>	____ ____ ____ ____		

* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

6) Médicament(s) concomitant(s) à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable :

Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie	Dose/ 24h	Date de début	En cours	Date de fin	Indication	Causalité * (1,2,3 ou 4)
			_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _		
			_ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ _ _ _		

* 1 = Probable 2 = Possible 3 = Non liée 4 = Inconnue

7) Evolution (indiquez si des mesures symptomatiques ont été prises : non oui Si oui, préciser) :

8) Date de disparition : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| et heure de disparition : |_|_| |_|_|
jj mm aaaa hh min

9) Autre(s) étiologie(s) envisagée(s) : non oui Si oui, préciser :

10) Examen(s) complémentaire(s) réalisé(s) : non oui Si oui, préciser date, nature et résultats :

11) Traitements de la Recherche Biomédicale :

Levée d'insu : non oui non applicable date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Résultat de la levée d'insu : _____

Ré-administration du (des) médicament(s) : non oui non applicable date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Si oui, le(s)quel(s) : _____

Récidive après ré-administration : non oui non applicable date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

12) Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ à une maladie intercurrente
 au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie
 aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____

Date : |_|_| |_|_| |_|_| Tampon du service : _____ Nom : _____ Signature : _____

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

Numéro d'identification de l'événement : EV |_|_|_|_|

Date de réception par le promoteur : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date de ce rapport : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| initial suivi n° |_|_|

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ à une maladie intercurrente
 au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie
 aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :

- L'événement indésirable grave est attendu L'événement indésirable grave est inattendu

Commentaires du promoteur : _____

Nom et qualité du représentant du promoteur :

Signature :

Annexe 5 : Organisation de la cohorte

1- Centres de coordination

Le centre de coordination se situe au sein de l'Unité de Recherches Cliniques de Paris-Centre. Ce centre travaille en collaboration avec l'unité d'épidémiologie clinique EA 2415 Epidémiologie et Biostatistique dirigée par Jean-Pierre Daurès.

Cette coordination assurera les missions suivantes :

- formation des personnels
- organisation des circuits d'informations cliniques, radiologiques
- réalisation d'une base de données regroupant l'ensemble des bases de données cliniques, biologiques et radiologiques.
- réalisation d'analyse descriptive à intervalle régulier destinée au Comité de coordination et au Comité scientifique
- réalisation de contrôles de qualité et audits sur site
- contrôles logiques des données
- organisation de la réception et du stockage des documents radiologiques
- transmission de tout ou partie de la base de données en accord avec les procédures
- renvoi et suivi des demandes de correction/validation
- contacts avec les malades et/ou le médecin traitant pour les malades n'acceptant plus d'être suivi dans le centre clinique

2- Centre de ressources biologiques

2.1. Structure

Le Centre de Ressources Biologiques de l'Hôpital Bichat (CRBHB) est une structure transversale de recherche clinique du site hospitalier Bichat - Claude Bernard. Sa principale mission est d'aider les initiateurs de projets de recherche biomédicale à constituer des collections d'échantillons biologiques humains. Depuis sa création en Janvier 2002, le CRBHB s'est organisé de façon à assurer, selon des règles d'assurance qualité, la réception, le traitement, la conservation et la cession des échantillons biologiques humains à visée de recherche.

2.2. Locaux

Les locaux utilisés par le CRB sont situés au sein du plateau technique de l'hôpital. Un local climatisé et destiné à recevoir une vingtaine d'enceintes de stockage sécurisées a récemment été aménagé selon un cahier des charges spécifique aux CRB ; il permettra à la structure d'augmenter considérablement ses capacités d'accueil, au cours des prochaines années. Ce local situé dans un bâtiment INSERM dont les travaux ont totalement été financés par cet organisme, doit faire l'objet d'une convention spécifique entre les deux institutions.

L'accès aux lieux de stockage est réglementé : seul le personnel du CRB est autorisé à y pénétrer. La surveillance et la traçabilité des accès à ce local sont placées sous la surveillance du Poste Central de Sécurité de l'Hôpital, grâce à des puces nominatives, qui portent les plages horaires d'accès autorisé. Le local est sous la responsabilité des services Techniques de l'hôpital qui disposent de puces sans aucune limite d'accès.

2.3. Personnel du CRB

Le personnel du CRB est recruté en fonction des qualifications nécessaires aux projets entrepris (ingénieurs d'études, techniciens de laboratoire...). Recruté sur contrats à durée déterminée, ce personnel est totalement financé par les crédits de recherche ; son nombre varie entre quatre et sept selon les besoins de la structure. Doté des compétences techniques nécessaires, le personnel du CRB se trouve fréquemment impliqué dans des activités de transfert et/ou la réalisation d'analyses biologiques, dans le but d'optimiser au mieux l'utilisation des échantillons gérés par la structure. Un technicien de laboratoire identifié sera directement en charge des prélèvements de la cohorte DESIR.

3- Centres investigateurs

Les centres investigateurs sélectionnés sont au nombre de 25. La liste est détaillée dans l'annexe 1.

Annexe 6 : Validation des demandes d'accès à la cohorte

1. Généralités

L'accès aux collections de données cliniques, de prélèvements biologiques, de données radiologiques, de données d'imagerie sera favorisé aussi bien pour les équipes ayant participé à la constitution de ces collections que pour les équipes extérieures françaises ou étrangères. Les demandes de transfert des données (cliniques ou imagerie) et pour les demandes de cessions d'échantillons biologiques seront validées par le Comité scientifique de l'étude qui prendra en compte dans sa décision :

- l'intérêt scientifique de l'étude proposée
- la non-concurrence avec les recherches déjà entamées par les équipes ayant participé à la constitution de la collection
- la disponibilité des échantillons

Dans ce cadre, il faut préciser que les exigences pour l'obtention des échantillons biologiques disponibles par nature en nombre restreint différeront de celles exigées pour les données cliniques et d'imagerie.

Un contrat définira la propriété des résultats et établira éventuellement les modalités de cession (prix, publications,...).

2. Modalités d'accès pour les données cliniques

La mise à disposition des données cliniques sera réalisée après validation par le Conseil scientifique. Les éléments demandés seront transmis sous forme d'une base de données.

3. Modalités d'accès pour le matériel biologique

La mise à disposition du matériel biologique humain conservé au CRBHB dans le cadre de la cohorte DESIR, dépend des éléments stipulés dans le **Contrat de Collaboration de Recherche** préalablement établi entre l'AP-HP et le responsable de la structure. Ce contrat précise le début et la fin de l'étude, les engagements du CRBHB sur les prestations attendues, la garantie de qualité et sécurité des échantillons conservés (respect de l'anonymat, surveillance des températures etc.) ; il rappelle également, les termes de l'engagement financier. Pendant toute la durée de l'étude, les échantillons ne peuvent être mis à disposition, que sur demande écrite de l'initiateur (**Convention de Cession**). La Convention de Cession autorise la sortie de certains échantillons, dans des conditions précises (destinataire, frais de transport, retour des échantillons non utilisés, conditions de publication etc.). Chaque demande est préalablement validée par le Conseil Scientifique de la collection, dont le responsable du CRBHB est un des membres.

L'utilisation secondaire d'un échantillon biologique pour une recherche différente de celle qui était initialement prévue n'est possible, que si le consentement le prévoit, après accord du Comité Scientifique du CRBHB et établissement d'une Convention de Cession.

Dans le cas d'une recherche biomédicale organisée par une institution publique autre que l'AP-HP ou par une société privée, l'utilisation des échantillons biologiques humains à usage de recherche passe nécessairement par la rédaction d'un **Material Transfer Agreement** (MTA), contrat qui assure la protection intellectuelle de l'AP-HP en cas de valorisation de la recherche et de dépôt de brevets.

Les modèles de ces différents contrats sont disponibles à la DRCR de l'AP-HP et sont validés par un conseil juridique. Des accords en cours, entre les partenaires institutionnels, devraient permettre de clarifier et faciliter les échanges entre chercheurs.

4. Modalités d'accès pour les examens radiologiques

La mise à disposition du matériel radiologique (radiographies standards, IRM), conservé au Centre de coordination sera réalisée après validation par le Conseil scientifique de la cohorte. Les éléments demandés seront copiés sur un disque dur et transmis à l'équipe de recherche demandeuse.

Annexe 7 : Echelle BASG

Appréciation globale de la maladie par le patient : BASG

BAS-G (Bath Ankylosing Spondylitis – Global score)

- Référence bibliographique

Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath ankylosing spondylitis patient global score BAS-G). Br J Rheumatol 1996;35:66-71.

- Deux questions :
- Comment évaluez-vous l'effet de votre maladie sur votre état général durant la semaine précédente ?

Aucun 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *très important*

- Comment évaluez-vous l'effet de votre maladie sur votre état général durant les 6 mois précédents ?

Aucun 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 *très important*

Annexe 8 : Echelle BASDAI

Appréciation de l'activité de la maladie : BASDAI**BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)**▪ **Référence bibliographique :**

Garrett SL, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis : the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994;21:2286-91

▪ **Questions :**

Marquer d'une croix la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

2. Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

3. Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

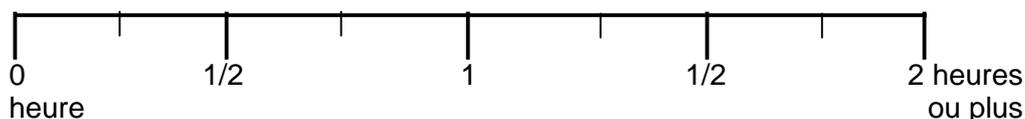
4. Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

Absent 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrême

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

▪ **Mode de calcul :**

- En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6.
- Puis calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions).
- Le score va donc de 0 à 100.

Annexe 9 : Echelle BASFI**Appréciation de l'impotence fonctionnelle patient : BASFI****BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)**▪ **Référence bibliographique :**

Calin A. Garrett SL, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Functional Index. J Rheumatol 1994;21:2281-5

▪ **Questions :**

Marquer d'une croix la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes) ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos » sans aide ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex. : mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

10. Pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impossible

▪ **Mode de calcul :**

- La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 100.

Annexe 10 : Echelle HAQ

Appréciation de l'impotence fonctionnelle du patient : HAQ

▪ **Références bibliographiques :**

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.

Guillemin F, Briançon S, Pourel J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum Mal Osteoart* 1991;58:459-65.

Daltroy LH, Larson MG, Roberts NN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990;17:946-50 (erratum *J Rheumatol* 1991;18:305-

▪ **Questions :**

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans AUCUNE difficulté	Avec QUELQUE difficulté	Avec BEAUCOUP de difficulté	INCAPABLE de le faire
S'HABILLER ET SE PREPARER Etes-vous capable de :				
▪ vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SE LEVER Etes-vous capable de :				
▪ vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MANGER Etes-vous capable de :				
▪ couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ porter à votre bouche une tasse ou un verre plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARCHER Etes-vous capable de :				
▪ marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ monter 5 marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HYGIENE : Etes-vous capable de :				
▪ vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ prendre un bain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ATTRAPER : Etes-vous capable de :				
▪ prendre un objet pesant 2,5 kg situé au- dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ vous baisser pour ramasser un vêtement p terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PREHENSION Etes-vous capable de :				
▪ ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert 1 fois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CONDUITE AUTOMOBILE : Si vous n'avez pas de voiture ou de permis de conduire, cochez cette case <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> êtes-vous capable de regarder dans le rétroviseur? <input type="checkbox"/> êtes-vous capable de tourner votre tête pour conduire en marche arrière ?	<input type="checkbox"/>			
AUTRES ACTIVITES Etes-vous capable de : <input type="checkbox"/> faire vos courses ? <input type="checkbox"/> monter et descendre de voiture ? <input type="checkbox"/> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ? <input type="checkbox"/> de porter des objets lourds comme 1 sac de courses plein ? <input type="checkbox"/> de rester assis longtemps , par exemple au travail ? <input type="checkbox"/> de travailler à une table ou un bureau horizontal ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			

Cochez toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

- Canne Accessoire pour s'habiller (crochet à bouton ou à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche...)
 Déambulateur.....
 Béquilles..... Ustensiles spécialement adaptés
 Chaise roulante Chaise spécialement adaptée
 Autre(s) (préciser) Autre(s) (préciser)

Cochez toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

- S'habiller et se préparer Manger.....
 Se lever Marcher.....

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

- Siège de W-C surélevé..... Poignée ou barre de baignoire
 Siège de baignoire Instrument à long manche pour attraper les objets....
 Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts).. Instrument à long manche dans la salle de bain.....
 Autre(s) (préciser)

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

- Hygiène Saisir et ouvrir des objets
 Atteindre et attraper..... Courses et tâches ménagères

▪ Méthode de calcul

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion de la nécessité de l'aide d'une tierce personne et/ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas, le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 ; dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Annexe 11 : Echelle SF36

Appréciation de la qualité de vie : SF36

▪ **Référence bibliographiques :**

Perneger TV, Leplege A, Etter JF, Rougemont A. Validation of a French language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. J Clin Invest 1995;48:1051-60.

▪ **Exemple de présentation dans un cahier d'observation :**

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la percevez. Vos réponses permettront de suivre l'évolution de votre état de santé et de savoir dans quelle mesure vous pouvez accomplir vos activités courantes.

Répondez à toutes les questions en suivant les indications qui vous sont données. En cas de doute, répondez de votre mieux.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

cochez la case qui correspond à votre choix

- Excellente
- Très bonne.....
- Bonne.....
- Médiocre
- Mauvaise.....

2. Par rapport à il y a 6 mois, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

cochez la case qui correspond à votre choix

- Bien meilleur qu'il y a 6 mois.....
- Plutôt meilleur
- A peu près pareil.....
- Plutôt moins bon
- Beaucoup moins bon

3. **Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.**

cochez la case qui correspond à votre choix

Liste d'activités	oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Soulever et porter les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Monter un étage par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Marcher plus d'un km à pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Marcher une centaine de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. **Au cours de ces 8 derniers jours, et en raison de votre état physique,**

cochez la case qui correspond à votre choix

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaitées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. **Au cours de ces 8 derniers jours, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),**

cochez la case qui correspond à votre choix

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaitées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. **Au cours de ces 8 derniers jours dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

cochez la case qui correspond à votre choix

- Pas du tout.....
- Un petit peu
- Moyennement
- Beaucoup.....
- Enormément

7. **Au cours de ces 8 derniers jours, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?**

cochez la case qui correspond à votre choix

- Nulle
- Très faible
- Faible
- Moyenne
- Grande.....
- Très grande

8. **Au cours de ces 8 derniers jours, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?**

cochez la case qui correspond à votre choix

- Pas du tout
- Un petit peu
- Moyennement.....
- Beaucoup
- Enormément.....

9. **Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 8 derniers jours. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 8 derniers jours, y a-t-il eu des moments où :**

cochez la case qui correspond à votre choix

	en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
a. Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	<input type="checkbox"/>					
b. Vous vous êtes senti(e) très nerveux (se) ?	<input type="checkbox"/>					
c. Vous êtes vous senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	<input type="checkbox"/>					
d. Vous êtes vous senti(e) calme et détendu(e) ?	<input type="checkbox"/>					
e. Vous êtes vous senti(e) débordant(e) d'énergie ?	<input type="checkbox"/>					
f. Vous êtes vous senti(e) triste et abattu(e) ?	<input type="checkbox"/>					
g. Vous êtes vous senti(e) épuisé(e) ?	<input type="checkbox"/>					
h. Vous êtes vous senti(e) heureux (se) ?	<input type="checkbox"/>					
i. Vous êtes vous senti(e) fatigué(e) ?	<input type="checkbox"/>					

10. **Au cours de ces 8 derniers jours y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

cochez la case qui correspond à votre choix

- En permanence
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps
- Rarement
- Jamais.....

11. **Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :**

cochez la case qui correspond à votre choix

	totalem vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalem fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Je suis en excellente santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 12 : Echelle ASQol

Appréciation de la qualité de vie : ASQol

Ce questionnaire comprendra les éléments suivants :

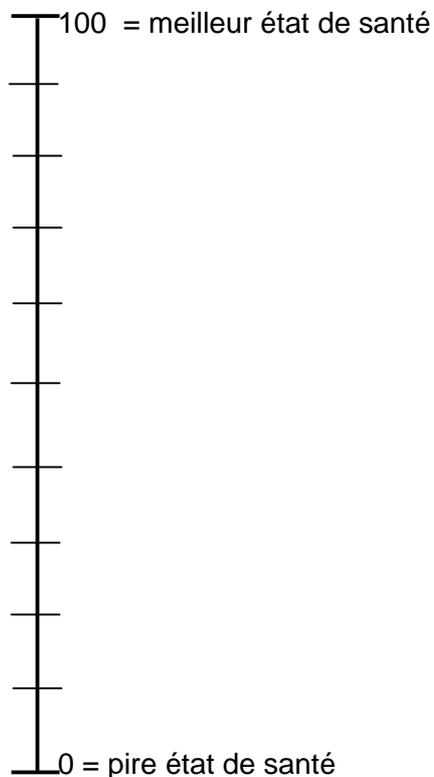
Veillez indiquer pour chacune des rubriques suivantes l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui en cochant la case appropriée.

Mobilité	
Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes pour me déplacer à pied	<input type="checkbox"/>
Je suis obligé(e) de rester alité(e)	<input type="checkbox"/>
Autonomie de la personne	
Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)	<input type="checkbox"/>
Activités courantes (<i>exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs</i>)	
Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes	<input type="checkbox"/>
Douleurs/gêne	
Je n'ai ni douleur ni gêne	<input type="checkbox"/>
J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)	<input type="checkbox"/>
J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)	<input type="checkbox"/>
Anxiété/dépression	
Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)	<input type="checkbox"/>
Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)	<input type="checkbox"/>
Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)	<input type="checkbox"/>
Par rapport au niveau général de ma santé au cours des 12 derniers mois, mon état de santé, aujourd'hui est :	
Meilleur	<input type="checkbox"/>
A peu près le même	<input type="checkbox"/>
Pire	<input type="checkbox"/>

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui.

Pour cela, veuillez tracer une ligne droite allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle correspond à votre état de santé actuel.



Annexe 13 : Questionnaire médico-économique

Questionnaire médico-économique

Avant de poursuivre, nous aimerions vous préciser quelques points, dans le but de vous aider à remplir le questionnaire.

Nous vous avons proposé de participer à la cohorte DESIR car vous souffrez de douleurs rachidiennes inflammatoires.

Nous cherchons à recueillir des informations sur « votre maladie », sa prise en charge et son retentissement sur vos activités professionnelles.

Sous la dénomination « votre maladie », nous incluons l'ensemble des douleurs de votre colonne vertébrale ou de vos articulations, ainsi que tout ce qui se rapporte à

- un problème ophtalmologique associé si vous avez déjà eu une uvéïte (œil rouge et douloureux),
- des troubles digestifs si on a diagnostiqué chez vous une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn,
- un psoriasis cutané.

Merci de lire attentivement avant de répondre à chaque question.

Données démographiques et médico-économiques**1. Plus haut niveau d'instruction atteint :**

- Primaire
- Secondaire
 - 6^e – 3^e (premier cycle)
 - 2^e – terminale (deuxième cycle)
- Enseignement supérieur
 - ≤ 3 ans
 - > 3 ans

2. Caractéristiques sociales :

- ◆ Statut marital
 - Marié(e) / Concubinage / PACS
 - Célibataire / Divorcé(e) / Veuf (ve)
- ◆ Statut parental : indiquer le nombre d'enfants / /

3. Catégorie professionnelle durant la dernière année :

- Agriculteur exploitant
- Artisan, commerçant ou chef d'entreprise
- Cadres et professions intellectuelles supérieures
- Professions Intermédiaires
- Employés
- Ouvriers
- Retraités si oui, quelle était votre principale catégorie socio-professionnelle...
.....
- Sans activité professionnelle

Remarque : les examens réalisés dans le cadre de la cohorte ne doivent pas être intégrés

Type de praticien	Nombre de visites (ou de séances le cas échéant) au cours des 6 derniers mois
Médecin généraliste	/ _ / _ /
Rhumatologue	/ _ / _ /
Gastro-entérologue	/ _ / _ /
Dermatologue	/ _ / _ /
Ophthalmologiste	/ _ / _ /
Autre spécialiste :	/ _ / _ /
Autre spécialiste :	/ _ / _ /
Autre spécialiste :	/ _ / _ /
Infirmière : Raison des soins :	/ _ / _ /
Kinésithérapeute : Raison des soins :	/ _ / _ /
Ostéopathe :	/ _ / _ /
Autre :	/ _ / _ /
Autre :	/ _ / _ /

6. Au cours des 6 derniers mois,Combien de prises de sang avez-vous eues ***pour votre maladie*** : / _ / _ /Combien d'analyses d'urines avez-vous eues ***pour votre maladie*** : / _ / _ /**7. Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu d'autres examens médicaux ***pour votre maladie*** tels que ceux mentionnés ci-dessous ?** Oui Non• **Si OUI**, veuillez préciser lesquels dans le tableau ci-dessous :

Examens	OUI	NON	Préciser le type
Radiographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scanner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IRM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibroskopie gastrique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coloscopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epreuves fonctionnelles respiratoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Densitométrie osseuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scintigraphie osseuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres :			
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

8. Au cours des **6 derniers mois**, avez-vous consulté aux urgences d'un hôpital ? Oui Non

Si **OUI**, veuillez préciser dans le tableau ci-dessous les circonstances de cette(ces) venue(s) aux urgences

	Motif	Date	Lieu (nom hôpital, ville)	Hospitalisation au décours
1				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

9. Au cours des **6 derniers mois**, avez-vous été hospitalisé(e) ? Oui Non

Si **OUI**, veuillez lister dans le tableau ci-dessous les **hospitalisations** survenues dans l'année, en incluant également les hospitalisations en centre de rééducation, de moyen séjour ou de convalescence.

	Motif	Date entrée	Lieu (nom hôpital, ville)	Nombre de jours
1				
2				
3				
4				
5				

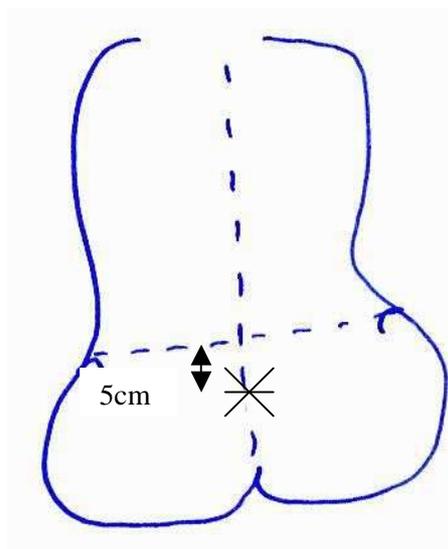
Annexe 14 : Indice de Schober modifié**Indice de Schober modifié**▪ **Références bibliographiques :**

Miller M, Lee P, Smythe HA, Goldsmith CH. Measurement of spinal mobility in the sagittal plane: a new skin contraction technique compared with established methods. J Rheumatol 1984;411:507-11.

Moll JMH, Wright V. Normal range of spinal mobility. An objective clinical study. Ann Rheum Dis 1971;30:381-6.

▪ **L'indice de Schober modifié.**

Le patient doit se tenir debout. Ce test consiste d'abord à marquer un point situé à 5 cm au dessous du croisement de la ligne des épineuses et d'une ligne rejoignant les deux crêtes iliaques (Cf dessin ci-dessous). Le deuxième point est mesuré à 10 cm directement au-dessus du premier alors que le patient est en position neutre (sans effort d'hyper extension ni de flexion). On demande alors au patient de se pencher en avant aussi loin que possible sans plier les genoux. La distance entre les deux points est alors mesurée. Habituellement, la distance initiale de 10 cm augmente à 16 ou plus. Cette différence est recueillie dans le cahier d'observation.



Annexe 15 : Ampliation thoracique

Ampliation thoracique

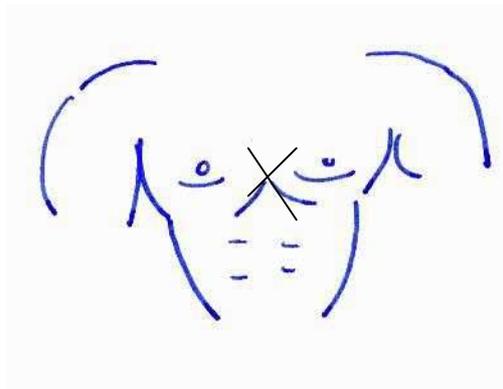
- **Références bibliographiques :**

Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. Ann Rheum Dis 1972;31:1-8.

- **L'ampliation thoracique**

Le patient est debout les bras le long du corps, le périmètre thoracique est mesuré à hauteur de l'appendice xiphoïde (Cf dessin ci-dessous)

L'ampliation thoracique est mesurée comme la différence en centimètres entre l'expiration et l'inspiration profondes . Le meilleur des deux essais sera retenu.



Annexe 16 : Distance occiput mur

Distance occiput mur

- **Distance occiput-mur**

Malade debout, il lui est demandé, tout en regardant droit devant lui (sans hyper extension du rachis cervical) d'essayer de toucher le mur avec sa nuque.

La distance reliant le mur et l'occiput (généralement nulle) est recueillie.

Annexe 17 : Distance tragus mur

Distance tragus mur

- **Distance tragus-mur**

Le patient doit se tenir les talons, et si possible le dos, contre le mur. On lui demande un effort afin que sa tête touche le mur. La distance tragus-mur est mesurée à droite et à gauche. La moyenne des mesure droite et gauche est retenue.



Annexe 18 : Distance doigt sol

Distance doigt sol

- **Références bibliographiques :**

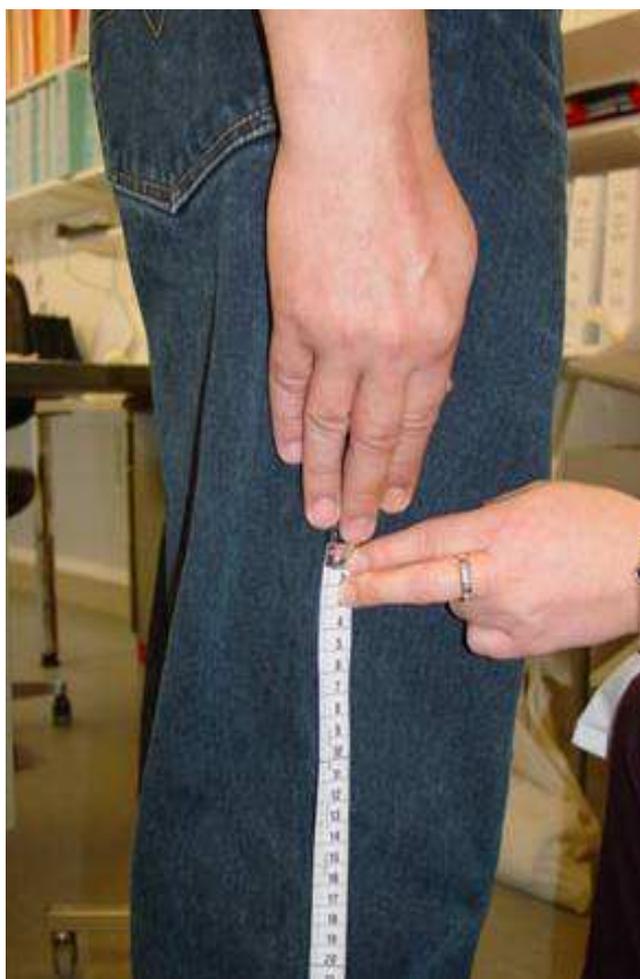
Miller M, Lee P, Smythe HA, Goldsmith CH. Measurement of spinal mobility in the sagittal plane: a new skin contraction technique compared with established methods. J Rheumatol 1984;411:507-11.

- **Distance doigt-sol.**

Le sujet doit se tenir debout, pieds nus, les pieds rapprochés. Ensuite, il se penche vers l'avant le plus possible en essayant d'atteindre le sol avec les doigts sans plier les genoux. La distance entre l'extrémité du majeur droit et le sol est alors mesurée avec un centimètre gradué à 0,1 cm.

Annexe 19 : Flexion latérale du rachis**Flexion latérale du rachis****Flexion latérale du rachis**

Elle est évaluée en mesurant la distance entre les doigts et le sol en flexion latérale sans se pencher en avant ni plier les genoux. Pour cela, le patient doit être aussi proche du mur que possible avec les épaules du même niveau. L'investigateur demande au patient de se pencher latéralement du côté droit, puis du gauche tout en maintenant les épaules collées le plus possible contre le mur. Par ailleurs, il est vérifié que les chevilles et les genoux restent dans la même position. Le meilleur des deux essais est retenu pour chacun des deux côtés (droit et gauche). La moyenne des meilleurs essais droit et gauche donne un résultat pour la flexion latérale du rachis (la mesure est effectuée à l'aide d'un centimètre gradué à 0,1 cm).



Annexe 20 : Rotation du rachis cervical

Rotation du rachis cervical

■ Rotation du rachis cervical

La rotation cervicale est mesurée grâce à un goniomètre. Le patient est en décubitus dorsal, en position neutre, et le goniomètre est placé sur son front. Il est ensuite demandé au patient de tourner la tête aussi loin que possible à droite, puis à gauche. Le meilleur des deux essais est retenu pour chaque mesure (droite et gauche). La moyenne des mesures droite et gauche donne le résultat final pour la rotation cervicale en degrés.

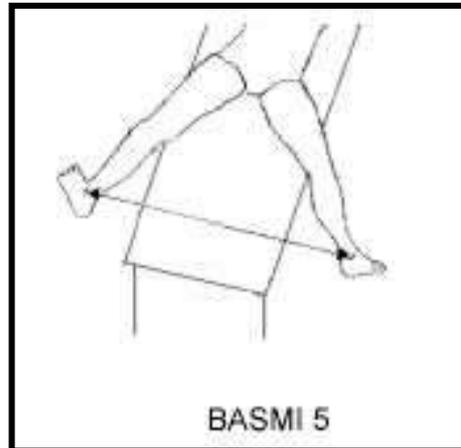


Annexe 21 : Distance inter-malléolaire

Distance inter-malléolaire

Distance inter-malléolaire

la distance inter-malléolaire est mesurée sur un patient en décubitus dorsal, les genoux en extension et les pieds en position neutre. Il est demandé au patient d'écartier les genoux au maximum et la distance entre les deux malléoles est mesurée. Le meilleur des deux essais est recueilli.



Annexe 22 : Echelle BASMI**Appréciation de la mobilité du patient : BASMI**

- **Référence bibliographique**

Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Harrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosingspondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index (BASMI). J Rheumatol 1994;21:1694-8.

- **Indice composite**

Critère	Score		
	0	1	2
Rotation cervicale (°)	> 70	20-70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 75	15-30	> 30
Flexion latérale du rachis	> 10	5-10	< 5
Flexion lombaire	> 4	2-4	< 2
Distance inter(malléolaire)	> 120	70-100	< 70

- Score du BASMI : il correspond à la somme du score obtenu pour chacune des 5 mesures. Il est donc compris entre 0^e et 10.

Annexe 23 : Modalités d'acquisition des données radiologiques

Modalités d'acquisition des données radiologiques, et de la transmission et vérification de la qualité des données centralisées, de l'analyse des données non centralisées

1. Modalités d'acquisition

Rachis thoracique de profil

- Sur un film de 35 x 43 cm.
 - Le film étant centré approximativement au niveau de la 7^{ème} vertèbre thoracique.
 - Comme point de repère, la partie supérieure du film doit se trouver 4 à 6 cm au-dessus de la partie supérieure des épaules.
 - Le numéro d'identification du sujet doit se trouver à la partie inférieure du film.
 - Le patient est placé en décubitus latéral gauche, plaçant le plan coronal de la colonne sur la ligne médiane de la table (si pour une raison quelconque, ce cliché devait être réalisé en décubitus latéral droit, justifier ceci sur le formulaire de transmission de données et réutiliser ensuite la même position pour tous les clichés de suivi).
 - Les bras du patient doivent être placés à angle droit par rapport au corps (afin d'éviter la superposition avec les vertèbres).
 - Les genoux et les hanches doivent être pliés (pour éviter la rotation du bassin et garder l'alignement adéquat de la colonne).
 - Ajuster la distance focale film distance (FFD) à 100 à 120 cm.
 - Diriger le rayon central vers la colonne, la lumière devant pénétrer environ 4 à 6 cm en avant de T7.
 - Utiliser des marqueurs du côté droit ou gauche, en évitant toute superposition avec les éléments anatomiques pertinents.
 - Les structures osseuses doivent être visibles d'au moins T3 à L2, les corps vertébraux de T3 et L2 devant être visibles
 - Pendant le cliché, le patient doit bloquer sa respiration en inspiration profonde, il ne doit pas y avoir de mouvement du patient.
- 4.

Rachis lombaire de profil

- La position du patient est la même que pour le rachis thoracique de profil
- La pénétration du rayon lumineux chez le patient doit se faire au niveau de la crête iliaque (L4)
- La taille du film doit être de 35 x 43 cm, orienté dans le sens de la longueur, au niveau de la crête iliaque, l'étiquette étant vers le bas
- La distance focale est la même que pour le rachis thoracique de profil.
- La respiration doit être bloquée en fin d'expiration.
- Les structures osseuses doivent être visibles de T12 à la jonction lombo-sacrée, incluant le tiers supérieur du sacrum, sur un seul cliché. Ne pas utiliser de cliché centré sur L5-S1.

Rachis lombaire de face en antéro-postérieur

- Le patient doit être placé en position allongée de supination antéro-postérieure avec la ligne médiane du corps dans le plan sagittal aligné avec la ligne de la table de radiographie.
- Placer les bras du patient allongés de chaque côté ou reposant sur le thorax de façon à ne pas être inclus dans le champ du cliché.
- Plier les genoux de manière à placer le rachis lombaire en contact étroit avec la table, réduisant ainsi la lordose lombaire.
- Diriger le rayon central perpendiculairement à la colonne. Le rayon lumineux doit pénétrer sur la ligne médiane au niveau de L3 (habituellement à la partie inférieure des rebords costaux).
- La taille du film doit être de 35 x 43 cm, dans le sens de la longueur, avec l'identification vers le bas.
- La distance focale doit être de 100 à 120 cm.

- La respiration doit être bloquée en fin d'expiration.
- Les structures osseuses doivent être visibles depuis l'ensemble de T11 jusqu'à la jonction lombo-sacrée, incluant le tiers supérieur du sacrum.

Rachis cervical de profil

- Le patient est placé de profil gauche, assis ou debout, avec les épaules en contact avec le film afin d'éviter toute rotation du patient. Utiliser le même profil pour tous les clichés au cours du suivi (si pour une raison quelconque un profil droit devait être utilisé ...).
- Demander au patient de se détendre et d'abaisser les épaules le plus possible (bien noter que le scoring de ces clichés nécessitera la visualisation de C1 à T1 et qu'il peut être ainsi nécessaire de recommander que le sujet tienne des poids si nécessaire pour visualiser T1).
- Surélever légèrement le menton de façon à éviter la superposition de la mandibule et du rachis cervical supérieur.
- Aligner le rayon central perpendiculairement au film, avec le faisceau lumineux dirigé horizontalement vers l'étage C4-C5.
- La taille du film doit être de 24 x 30 cm, dans le sens de la longueur, l'identification étant placée à la partie antérieure et supérieure du rachis cervical et centrée par rapport au rayon.
- La distance focale doit être de 183 cm.
- L'ensemble du rachis cervical de C1 à T1 doit être vu, sans rotation. Les branches mandibulaires ne doivent pas se superposer au rachis cervical supérieur. L'exposition optimale doit visualiser à la fois les parties molles avec les bords de la colonne aérienne aussi bien que la trame osseuse de l'ensemble du rachis cervical.

Radiographie du bassin de face

- Le patient doit être placé en position de décubitus en supination, avec la ligne médiane du corps, aligné avec la ligne médiane de la table de radio. Aucune rotation du bassin ne doit exister.
- Placer les bras du patient allongés de chaque côté ou reposant sur le thorax de façon à ne pas être inclus dans le champ du cliché.
- Les genoux et les hanches doivent être pliés (pour éviter la rotation du bassin et garder l'alignement adéquat de la colonne)
- Diriger le rayon central vers un point de la ligne médiane et équidistant des épines iliaques antéro-supérieures et de la symphyse pubienne.
- La taille du film doit être de 35 x 40 cm, en largeur, avec l'étiquette d'identification vers le bas et centrée par rapport au rayon médian.
- La distance focale doit être entre 100 et 120 cm.
- Le film doit comprendre latéralement les parties molles.
- La respiration doit être interrompue en fin d'inspiration.
- L'ensemble du bassin et la partie proximale des fémurs doivent être inclus dans le film. L'exposition optimale doit pouvoir mettre en évidence les bords de l'articulation sacro-iliaque ainsi que l'ensemble de la jonction lombo-sacro-pelvienne.

2. Modalités de recueil et transmission des données radiologiques non centralisées

Les sacro-iliaques, les hanches et le rachis seront évalués suivant les scores respectivement de New York, du BASRI et du mSASSS, par l'investigateur clinicien, directement dans le cahier d'observation.

a. Evaluation des sacroiliaques

- 1.
- ii. Film : Bassin de face
- iii. Score : Les éléments suivants seront collectés :
Date de la radio /__/__/ /__/__/ /2_/0_/__/__/
- iv. Sacro-iliaque droite /__/* gauche /__/*
*Inscrire : 0 si normal

- 1 sacroiliite douteuse
- 2 sacroiliite certaine
- 3 fusion des sacroiliaques

v.

b. Evaluation des hanches

- i. Système : Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index (BASRI)
- ii. Référence : Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Barrett SL, Calin A. The correlation between a new metrology score and radiology. Br J Rheumatol 1995;34:767-71
- iii. Film : Bassin de face
- iv. Score : Les éléments suivants seront collectés :

Date de la radio /__/__/ /__/__/ /2_/0_/__/__/

Hanche droite /__/* gauche /__/*

*Inscrire 0 si aspect normal
 1 si suspicion d'anomalie
 2 si anomalies certaines mais légères
 3 si anomalies certaines mais encore modérées
 4 si anomalies sévères

En cas de doute, une définition plus précise de ces stades est donnée dans l'annexe 25

c. Evaluation du rachis

- i. Système : Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score.
- ii. Référence : Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9
- iii. Films : clichés de profil du rachis lombaire et cervical de profil
- iv. Score : Les éléments suivants seront collectés :
 1. Date de la radio /__/__/ /__/__/ /2_/0_/__/__/
 2. Partie antérieure du plateau inférieur de C2 /__/*
 3. Partie antérieure du plateau supérieur de C3 /__/*
 4. Partie antérieure du plateau inférieur de C3 /__/*
 5. Partie antérieure du plateau supérieur de C4 /__/*
 6. Partie antérieure du plateau inférieur de C4 /__/*
 7. Partie antérieure du plateau supérieur de C5 /__/*
 8. Partie antérieure du plateau inférieur de C5 /__/*
 9. Partie antérieure du plateau supérieur de C6 /__/*
 10. Partie antérieure du plateau inférieur de C6 /__/*
 11. Partie antérieure du plateau supérieur de C7 /__/*
 12. Partie antérieure du plateau inférieur de C7 /__/*
 13. Partie antérieure du plateau supérieur de T1 /__/*
 14. Partie antérieure du plateau inférieur de T12 /__/*
 15. Partie antérieure du plateau supérieur de L1 /__/*
 16. Partie antérieure du plateau inférieur de L1 /__/*

- 17. Partie antérieure du plateau supérieur de L2 /__/*
- 18. Partie antérieure du plateau inférieur de L2 /__/*
- 19. Partie antérieure du plateau supérieur de L3 /__/*
- 20. Partie antérieure du plateau inférieur de L3 /__/*
- 21. Partie antérieure du plateau supérieur de L4 /__/*
- 22. Partie antérieure du plateau inférieur de L4 /__/*
- 23. Partie antérieure du plateau supérieur de L5 /__/*
- 24. Partie antérieure du plateau inférieur de L5 /__/*
- 25. Partie antérieure du plateau supérieur de S1 /__/*

*Inscrire 0 si pas d'anomalie
1 si érosion, sclérose ou squaring
2 si syndesmophyte
3 si pont osseux inter-vertébral

v. Score

On présente la somme des scores obtenus à chaque niveau (de 0 à 72)
Score =

Annexe 24 : Score radiologique mSASS**Score radiologique mSASSS**

- **Référence bibliographique**

Creemers G. Thèse médicale 1993, Université de Nijmegen, Hollande.

Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). Br J Rheumatol 1996;35:373-6.

- **Méthode de Calcul**

Le modified SASSS (mSASSS) est une version dérivée du score SASSS initial. En plus du rachis lombaire de profil est analysé le rachis cervical de profil. Les sites examinés correspondent aux bords antérieurs de chaque plateau vertébral, allant du plateau inférieur de C2 au plateau supérieur de T1, et du plateau inférieur de T12 au plateau supérieur de S1. Ainsi pour chaque coin vertébral concerné, la cotation suivante est adoptée :

0 = normal

1 = érosions, sclérose ou squaring (le squaring est considéré comme présent si la surface antérieure de la vertèbre n'est pas concave)

2 = syndesmophyte

3 = pont osseux

La 3^{ème} vertèbre cervicale n'est pas évaluée pour le squaring alors que la sclérose et les érosions sont évaluées. Les anomalies qui ne sont pas liées à la spondylarthrite, tels les ostéophytes, ne sont pas évaluées. Les sites qui ne sont pas clairement visualisables sur la radiographie ne sont pas pris en compte dans le système. Si plus de 3 sites sont manquants, les radiographies ne sont pas prises en compte.

Le score total peut aller de 0 à 72.

Annexe 25 : Score radiologique BASRI**Score radiologique BASRI**

- **Référence bibliographique**

Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Barrett SL, Calin A. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. Br J Rheumatol 1995;34:767-71.

- **Radiographies à considérer :**

- Bassin de face
- Rachis lombaire de face
- Rachis lombaire de profil
- Rachis cervical de profil

- **Méthode de Calcul**

Un système de score global pour le rachis lombaire de profil, le rachis lombaire de face et le rachis cervical de profil définit le BASRI. Chaque radiographie est évaluée en utilisant la méthode suivante :

0 = stade normal

1 = stade douteux

2 = stade léger : érosion, squaring évident, ou sclérose, sur moins de 3 vertèbres

3 = stade modéré : syndesmophytes sur au moins 3 vertèbres, incomplets, ou avec fusion ne dépassant pas alors 2 vertèbres

4 = stade sévère : fusion concernant au moins 3 vertèbres

Les hanches sont évaluées sur une radiographie de bassin de face où :

0 = stade normal

1 = stade douteux

2 = stade léger : interligne pincé de façon circonférentielle, restant de plus de 2 mm

3 = stade modéré : interligne pincé, inférieur ou égal à 2 mm, ou production osseuse de moins de 2 cm)

4 = stade sévère (déformation de la tête ou production osseuse de plus de 2 cm)

Le score sera augmenté d'un point lorsqu'il y a au moins 2 des 3 anomalies suivantes : érosions, ostéophytes, protrusion.

Annexe 26 : Critères de classification de spondylarthrite ankylosante : Critères modifiés de New York

- **Référence bibliographique :**

van der Linden S, Walkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis : a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8

- **Critères**

- **Méthode de recueil**

1. Critère radiologique

- sacroiliite de grade III unilatérale ou de grade II bilatérale

2. Critères cliniques

- lombalgies depuis au moins 3 mois, améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos,
- limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal,
- ampliation thoracique diminuée par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe

Ce critère est souvent méconnu. Pour en faciliter le recueil, le tableau ci-dessous précise les normes inférieures normales de l'ampliation thoracique (normales issues de la référence suivante :

Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS) : The Bath AS Metrology Index (BASMI). *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.

Age (années)	15-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65-74		75=	
Sexe	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Norme inférieure	4.0	3.6	4.3	3.0	3.4	2.7	2.7	2.6	1.7	1.0	2.0	1.1	2.0	1.1

- **Méthode d'analyse**

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est retenu si un des critères radiologiques et au moins un des trois critères cliniques sont remplis

Annexe 27 : IRM des lésions de spondylarthropathie

IRM des lésions de spondylarthropathie**1. Modalités d'acquisition des images IRM**

Le champ magnétique utilisé devra être situé entre 1 et 1,5 tesla. Une calibration régulière par le fabricant est demandée.

Trois étapes seront suivies dans l'examen IRM : **le rachis haut (C2 à T10), le rachis bas (T8 à S1), et les sacro-iliaques**. Il faudra s'assurer par le repositionnement du patient sur la table, que les deux niveaux d'acquisition d'image rachidienne permettent un chevauchement d'au moins 2 vertèbres. Les séquences seront acquises dans un plan sagittal, sauf pour les sacro-iliaques qui seront étudiées par des coupes semi- coronales, parallèles au grand axe du sacrum.

Pour chacun des trois niveaux d'exploration, deux types d'acquisition seront utilisés : T1-FSE et STIR (voir tableau). Il n'y aura pas d'injection de produit de contraste.

Paramètres des séquences

	T1-FSE	STIR
TR	500-700 msec	4000 msec
TE	10-55 msec	50-70 msec
TI		130-160 msec (1.0 T) 140-170 msec (1.5 T)
Acquisition	2-3	1-2
Champ	35-40 cm (colonne) 24-28 cm (SI articulations)	35-40 cm (colonne) 24-28 cm (SI articulations)
Matrix size	512 x 256 pix. (colonne) 512 x 512 pix. (SI articulations)	512 x 256 pix. (colonne) 512 x 512 pix. (SI articulations)
Slice thickness/gap	4 mm/0.4 mm	4 mm/0.4 mm
No. of slices	12-15	12-12

2. Transmission non centralisée des données IRM

Pour chaque patient sera confié par le centre investigateur clinique à l'équipe d'IRM un exemplaire de la page du cahier d'observation concernant l'analyse immédiate de l'IRM (cf ci-dessous).

Le centre d'IRM réadressera dans les 7 jours suivants les images accompagnées d'un compte-rendu usuel et de l'analyse consignée sur la page - exemplaire du cahier d'observation. Le centre investigateur clinique reportera alors les données IRM dans le cahier d'observation.

Score IRM des lésions de spondylarthropathie (CAHIER D'OBSERVATION)

IRM des articulations sacro-iliaques disponible oui non

Si oui, existe-t-il des lésions inflammatoires aiguës/actives* typiques compatibles avec une spondylarthropathie axiale dans les articulations sacro-iliaques ou dans des enthèses en dehors des articulations sacro-iliaques ? oui non douteux

Si oui, existe-t-il des lésions inflammatoires chroniques** typiques dans ou autour des articulations sacro-iliaques ? oui non douteux

Une IRM du rachis est-elle disponible (optionnelle) ? oui non

Si oui, existe-t-il des lésions inflammatoires aiguës/actives* typiques du rachis ? oui non douteux

Si oui, quel étage ?

- Lombaire oui non
- Dorsal oui non
- Cervical oui non

Si oui, existe-t-il des lésions inflammatoires

chroniques* typiques du rachis ?

oui non

douteux

Si oui, quel étage ?

- Lombaire oui non
- Dorsal oui non
- Cervical oui non

*Les lésions inflammatoires **aiguës/actives** sont l'œdème osseux/la prise du produit de contraste dans/de façon adjacente aux articulations sacro-iliaques ou aux enthèses situées aux bords des vertèbres ou la vertèbre entière (avec ou sans atteinte du disque, compatible avec les lésions actives que l'on observe dans la spondylarthrite ankylosante/spondylarthropathie axiale ; des séquences STIR et/ou T1 avec injection de gadolinium sont nécessaires).

Les lésions **chroniques sont la présence nette de lésions typiques telles qu'une sclérose, des érosions, des ponts osseux ou une ankylose ou une sclérose, des érosions, ou des syndesmophytes situés sur les vertèbres.

Annexe 28 : Modalités d'acquisition et d'évaluation de la densitométrie osseuse

Modalités d'acquisition & d'évaluation de la densitométrie osseuse**Centres participants**

Service de Rhumatologie B, Hôpital Cochin, Paris
 Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin, Paris
 Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat, Paris
 Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
 Service de Rhumatologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
 Service de Rhumatologie, Hôpital Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois
 Service de Rhumatologie, Hôpital Trousseau, Tours
 Service de Rhumatologie, Centre Hospitalier du Mans
 Service de Rhumatologie, Hôpital Jean Minjoz, Besançon
 Service de Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie, Montpellier
 Service de Rhumatologie, Hôpital de la Conception, Marseille
 Service de Rhumatologie, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand

Les éléments suivants sont recueillis :

Densitométrie osseuse effectuée Oui Non

Si Oui, date de l'examen : / / / / / / / / / /

Type d'appareil :

Hologic Lunar Norland DMS

Modèle :

Résultats :**Rachis Lombaire :**

Examen effectué Oui Non

DMO L1 – L4 = g/cm²

T score = / / , / /

Z score = / / , / / (pour les appareils Lunar mettre le Z score non-ajusté)

Courbe utilisée :

Hanche :

Examen effectué Oui Non

DMO Col Fémoral = g/cm²

T score = / / , / /

Z score = / / , / / (pour les appareils Lunar mettre le Z score non-ajusté)

DMO Fémur Total = g/cm²

T score = / / , / /

Z score = / / , / / (pour les appareils Lunar mettre le Z score non-ajusté)

Courbe utilisée :

Corps entier :

Examen effectué Oui Non

DMO Corps entier = g/cm²

T score = / / , /

Z score = / / , / (pour les appareils Lunar mettre le Z score non-ajusté)

Courbe utilisée :

Composition corporelle :

Bras Gauche :

Masse grasse (g) = / / / / / , /

Masse maigre (g) = / / / / / / / , /

Pourcentage de graisse (%) = / / / , /

Bras Droit :

Masse grasse (g) = / / / / / / / , /

Masse maigre (g) = / / / / / / / , /

Pourcentage de graisse (%) = / / / , /

Jambe Gauche :

Masse grasse (g) = / / / / / / / , /

Masse maigre (g) = / / / / / / / , /

Pourcentage de graisse (%) = / / / , /

Jambe Droit :

Masse grasse (g) = / / / / / / / , /

Masse maigre (g) = / / / / / / / , /

Pourcentage de graisse (%) = / / / , /

Tronc :

Masse grasse (g) = / / / / / / / / / , /

Masse maigre (g) = / / / / / / / / / , /

Pourcentage de graisse (%) = / / / , /

Total :

Masse grasse (g) = / / / / / / / / / , /

Masse maigre (g) = / / / / / / / / / , /

Pourcentage de graisse (%) = / / / , /

NB : Pour les appareils HOLOGIC, si les résultats de masse maigre ne sont disponibles que sous la forme de « Maigre + CMO » (« Lean + BMC ») uniquement, merci de saisir les données de CMO (BMC) des régions suivantes :

BMC Bras G (L Arm) = / / / / / , / / /

BMC Bras D (R Arm) = / / / / /, / / / / /

BMC Côtes G (L Ribs) = / / / / /, / / / / /

BMC Côtes D (R Ribs) = / / / / /, / / / / /

BMC Colonne T (T spine) = / / / / /, / / / / /

BMC Colonne L (L spine) = / / / / /, / / / / /

BMC Jambe G (L Leg) = / / / / /, / / / / /

BMC Jambe D (R Leg) = / / / / /, / / / / /

BMC TOTAL = / / / / /, / / / / /

Annexe 29 : Modalités d'acquisition et d'évaluation de l'échographie des enthèses

Modalités d'acquisition & d'évaluation de l'échographie des enthèses**Interrogatoire clinique**

	Antécédents		Symptômes		Examen clinique	
	droite	gauche	droite	gauche	droite	gauche
Talalgie inférieure	<input type="checkbox"/>					
Talalgie postérieure	<input type="checkbox"/>					
Douleur tendon rotulien	<input type="checkbox"/>					
Douleur épicondyle	<input type="checkbox"/>					

Echographie en mode B, sonde haute fréquence 12-16 MhZ, Doppler puissance PRF 500-800 HZ ou réglé selon les indications techniques de l'appareil.

2 coupes sagittales et coupe coronale sur chaque insertion.

	droit	gauche
Tendon d'achille		
Epaisseur du tendon	/___/mm	/___/mm
Augmentation épaisseur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Calcifications	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Erosions osseuses	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Enthésophytes	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Vascularisation Doppler		
Tendon	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Jonction os-enthèse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Bourse pré-achilléenne		
Bourse anormale en mode B	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Hypervascularisation doppler	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Tendon rotulien (insertions proximale et distale)		
Augmentation épaisseur (prox)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Calcifications (prox)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Erosions osseuses (prox)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Enthésophytes (prox)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Augmentation épaisseur (dist)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Calcifications (dist)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Erosions osseuses (dist)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Enthésophytes (dist)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Vascularisation Doppler	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Jonction os-enthèse proximale	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Jonction os-enthèse distale	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Tendons épicondyliens

Augmentation épaisseur

oui non oui non

Calcifications

oui non oui non

Erosions osseuses

oui non oui non

Enthésophytes

oui non oui non

Vascularisation Doppler

oui non oui non

Tendon

oui non oui non

Jonction os-enthèse

oui non oui non

Annexe 30 : Bibliographie générale

1. Dougados M, Hochberg MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:495-505.
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
3. Gran JT. An epidemiological survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1985;4:161-9.
4. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Fardellone P, Fautrel B, Masson C, *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in France - 2001. *Ann Rheum Dis* 2003;63(suppl 1):75.
5. Wendling D, Toussiot E. Spondylarthropathies: critères et indices. *Rhumatologie* 1997;49:199-306.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
7. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
9. Kidd BL, Cawley MI. Delay in diagnosis of spondarthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:230-2.
10. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, *et al.* Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
11. Wendling D. Spondylarthrite ankylosante; 1998.
12. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr., Dijkmans B, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
13. Toussiot E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998;56:225-40.
14. Wendling D, Toussiot E. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1497-507.
15. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, *et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
16. Pham T, van der Heijde D, Calin A, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N, *et al.* Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS Group. *Ann Rheum Dis* 2003;62:812-6.
17. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, Luc M, Miceli-Richard C, Fautrel B, *et al.* Élaboration de recommandations pour la pratique clinique pour l'utilisation des biothérapies dans la spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum* 2006 (sous presse).

18. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:353-8.
19. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 1981;8:86-90.
20. Boonen A. Socioeconomic consequences of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl 28):S23-6.
21. Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:223-31.
22. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the long term outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.
23. Hajjaj-Hassouni N, Maetzel A, Dougados M, Amor B. Comparison of patients evaluated for spondylarthropathy in France and Morocco. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60:420-5.
24. Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A, Hajjaj-Hassouni N, Sellami S, Amor B, Dougados M. Predictive factors of severity of spondyloarthropathy in North Africa. *Br J Rheumatol* 1995;34:1139-45.
25. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4.
26. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.