

COHORTE ESPOIR

Compte rendu de la Réunion du
7 février 2003 dans les locaux de MSD - Paris

Etaient présents à la réunion : P. Fardellone (Amiens), A. Saraux (Brest), G. Deneve (Lille), F. Berenbaum (St Antoine), O. Meyer (Bichat), E. Dernis et M. Dougados (Cochin), B. Fautrel (Pitié), X. Le Loët (Rouen), J. Sibilia (Strasbourg), M. Bourjot et A. Cantagrel (Toulouse), P. Goupille (Tours), B. Combe, JD. Daurès, N. Rincheval et J. Sany (Montpellier), JF. Eliaou (CRB Montpellier), J. Benessiano (CRB Bichat), P. Ravaud, F. Guillemin et I. Logeart (MSD).

1. ORGANISATION DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le conseil scientifique de la Cohorte ESPOIR sera chargé d'évaluer sur le plan scientifique les projets visant à utiliser une partie de la base de données de la cohorte ESPOIR. Il sera également chargé d'évaluer les coûts de la mise à disposition des données demandées, coûts qui seront facturés au demandeur en cas d'acceptation du projet.

-Le conseil scientifique sera donc chargé de la validation des projets déposés mais également du suivi de ces projets.

-Un contrat sera établi avec les demandeurs des projets, ce contrat portera en particulier sur les objectifs fixés auxquels le demandeur devra se limiter et sur les auteurship et remerciements devant figurer dans les publications.

-Les projets scientifiques ayant accompagné le dépôt du projet initial de la cohorte ESPOIR seront re soumis pour validation au conseil scientifique avant mise en place.

-Il est rappeler qu'un embargo sur la mise à disposition de la base de données de la cohorte a été prévu dans le protocole conformément

aux normes de l'Inserm. Une fois cet embargo passé, la cohorte sera ouverte et le conseil scientifique fera **annuellement appel à projets**.

-Pour l'analyse des projets scientifique, il sera prévu deux rapporteurs dont un rapporteur extérieur.

-La politique de publication devra être clairement rediscutée et finalisée avant les premières analyses de projets scientifiques.

Concernant les protocoles thérapeutiques, il est retenu :

- Aucun protocole thérapeutique ne serait appliqué à l'ensemble de la cohorte car ceci entraînerait un biais inévitable.
- La participation aux protocoles thérapeutiques sera aléatoire.
- Les centres participants à des protocoles thérapeutiques impliquant des patients de la cohorte ESPOIR devront donner l'information sur cette participation et devront fournir les critères sur ces protocoles thérapeutiques.

Protocole urines

Jusqu'à présent, il n'a pas été prévu de recueil urinaire. Il s'avère que certains marqueurs cartilagineux sont faits sur les urines, et il est décidé d'ajouter un recueil d'urine matinale en fonction du protocole figurant en annexe 1. Il a été décidé que les centres se chargeraient de fournir les tubes et les boites de conservation des urines, lesquels seront congelés et adressés ultérieurement au CRB de Bichat. J. Benessiano fournira des planches d'étiquettes à chaque centre.

2. PRESENTATION DU CENTRE COORDINATEUR (N. Rincheval)

Trois points ont été abordés :

- Modifications depuis l'ouverture des centres et rappels des procédures d'envoi
- Bilan sur les inclusions
- Bilan sur les données manquantes

Les centres ont été ouverts sur une période de 2 mois $\frac{1}{2}$ (Bordeaux a été le dernier centre ouvert : le 28 janvier).

Au niveau du CRF et du masque de saisie

- Il est confirmé qu'il faut réaliser si possible le **typage HLA** de classe I (A-B-C) et celui de classe II (DR-DQ ; avec typage haute résolution si DR4), comme cela avait été initialement prévu dans le protocole.
- Les **doses d'antalgiques** en mg/j vont être modifiées en cp/j (comme c'était initialement prévu).
- Il a été demandé que le listing patient soit transformé en tableau pour permettre au patient de le remplir au fur et à mesure.
- Pour les **questionnaires patients** (notamment pour les questionnaires de qualité de vie) l'investigateur de chaque centre clinique doit vérifier à chaque visite que le patient a répondu à toutes les questions. Eventuellement relire la question avec le patient mais en aucun cas il ne faut influencer sa réponse (même si ce dernier se contredit d'un questionnaire à l'autre). Les données de qualité de vie ne peuvent être complétées ultérieurement que pour de rares questions. Tout item non rempli lors de la visite sera une donnée manquante.
VERIFIER +++

La question a été posée de savoir si il fallait faire un copier-coller des traitements de l'inclusion pour les visites de suivi. Réponse en attente ?

Au niveau du protocole biothèque : (intervention de JF. Eliaou)

Il a été noté que l'information a bien circulé au niveau des centres pour les calendriers d'utilisation des kits.

Envoi des tubes EDTA

Tous les problèmes rencontrés ont été présentés. Beaucoup de centres n'ont pas prévenu TSE suffisamment tôt pour l'enlèvement des tubes (la veille du prélèvement avant 17 heures). Des erreurs de la part de TSE ont également été relevées pour les enlèvements des tubes EDTA mais aussi pour les boîtes des sérums. Le centre coordinateur va rédiger un courrier adressé à TSE pour leur faire-part de ce mécontentement.

C'est une photocopie de chacun des documents (consentement éclairé du patient et page 52') et non le duplicata qu'il faut joindre à l'envoi des tubes. Il est rappelé aux centres que sur ces documents doivent être collées les étiquettes prévues à cet effet et sur lesquelles sont inscrites les dates de prélèvement et les initiales patient.

Il est rappelé au centre de bien vérifier l'état des kits lors de leur réception, et d'autre part de ne pas jeter les tubes non utilisés qui sont renvoyés au CRB pour ré étiquetage.

Envoi des radios

Il a été rappelé que les étiquettes se trouvent dans la troisième de couverture du CRF et qu'elles doivent être correctement remplies (initiales nom prénom, date de réalisation des clichés, et n° de centre).

Brest informe tous les 15 du mois le centre coordinateur par l'envoi d'un fichier le détail des clichés reçus.

Dès lors que le délai entre la date d'inclusion et l'envoi des radios est supérieur à 6 semaines le centre coordinateur informe le centre investigateur concerné.

Envoi du masque des données

Les données seront systématiquement envoyées le jeudi ou le vendredi de chaque semaine. Les données sont envoyées par mail, elles sont zippées et protégées par mot de passe. Les données sont sauvegardées tous les vendredis soirs, et à la fin de chaque mois les données sont gravées sur CD. De plus, des relances pour les données manquantes sont effectuées tous les mois. Il est impératif de respecter les jours d'envoi des données.

Bilan des inclusions

Les courbes d'inclusions ont été réalisées en fonction de l'ouverture de chaque centre (sans tenir compte de l'impossibilité de certains à commencer les inclusions dès la date d'ouverture). Les inclusions attendues étant de 3 par mois et par centre.

La courbe des inclusions réelles et celle des inclusions attendues sont pratiquement parallèles même si celle des inclusions réelles se trouvent un peu inférieure à l'autre. Il ne faut pas que l'écart entre les courbes se creusent au fil des mois.

Le détail pour chaque centre a été présenté, certains centres ont dépassé les objectifs d'autres sont un peu ou beaucoup en dessous.

Certains centres ont un nombre d'inclus égal au nombre de 'screenés' d'autres ont deux fois moins d'inclus que de screenés !. Le cahier de sélection doit être systématiquement rempli même si le patient n'est pas inclus par la suite (important pour connaître la nature des échecs de sélection).

Beaucoup de patients ne sont pas inclus à cause de la corticothérapie. Bien souvent ce sont les cas les plus inflammatoires qui reçoivent des corticoïdes. Il est donc dommage de ne pas les inclure. Cependant les corticoïdes risquent de fausser les données JO. La cohorte doit être représentative de la PR (il faut avoir le profil général de toutes les arthrites débutantes).

Il a donc été décidé de modifier légèrement les critères d'inclusion comme suit :

- *corticothérapie de 15 jours maxi (au lieu de 8 j) à condition que la dose ne soit pas supérieure à 1mg/kg/j (au lieu dose libre),*
- *Wash out de corticoïdes de 15 jours avant l'inclusion (au lieu de 1 mois),*
- *Pas d'infiltration dans le mois précédent l'inclusion (au lieu de 6 semaines).*

Un amendement au protocole sera déposé pour cette modification ainsi que pour le prélèvement urinaire.

Données manquantes++++

Les données manquantes varient du simple au double dans les centres. De nombreuses valeurs manquantes ont été retrouvées dans les indices synovites et articulaires (MCP, MTP, IPP, ...). Or ces champs doivent être obligatoirement remplis.

Les cases des visites chez les professionnels sont souvent non remplies, il ne faut pas oublier de remplir avec un 0 quand il n'y a aucune visite.

3. ORGANISATION IRM-ECHOGRAPHIES

Il faut tenir compte de la lourdeur de la visite pour le patient s'il est prélevé et s'il subit une IRM OU une échographie le même jour.

Il a été envisagé de ne pas coupler les IRM aux échographies.

Il faut refaire un protocole et remplir un cahier des charges.

Il faut envoyer un mail en demandant quels centres veulent réaliser les IRM et quels centres veulent réaliser les échographies.

4. FINANCES ET FACTURES (M. Dougados)

Il existe une différence entre l'hôpital et les associations 1901.
Les centres doivent fournir une facture à entête de l'association. Sur cette facture doit figurer le numéro de TVA t intracommunautaire et éventuellement le numéro siret.

Ce qui doit figurer sur la facture :

ENTÊTE ASSOCIATION

COHORTE ESPOIR

Ouverture du centre

N°TVA intracommunautaire (+ n° siret) :

Hors taxes :

TVA 19.6 % :

TOTAL :

A régler à :

Ne seront payés que les centres pour lesquels les visites seront 'cleanées' (après avoir effectué la recherche de données manquantes) par le centre coordinateur. Tous les six mois le centre coordinateur adressera la liste de ces visites à M. Dougados.

Un paragraphe sera ajouté à la fin de la procédure financière pour que les centres signent cette procédure.

Remarque : au cours de l'étude, l'argent ne sera versé aux centres que lorsque GERCER disposera lui-même de cet argent.

5. PROGRAMME FMC (B. Fautrel, F. Guillemin)

Objectif

Tester l'efficacité de la FMC auprès des généralistes dans les zones de l'étude.

Echantillonnage

La cohorte a déjà mis en place le recrutement donc la randomisation va se faire à l'intérieur de celle-ci.

Chaque réunion d'information concernera 8 à 12 médecins généralistes.

Tout d'abord deux groupes sont constitués : dans le premier sera mis en place un programme FMC, et dans le deuxième aucun programme ne sera effectué.

Six mois plus tard, la FMC interviendra dans l'autre groupe (effet de l'environnement, qui peut être dû à la sollicitation des RTOs pour informer sur la PR).

Tirage au sort

La densité médicale varie selon les régions (plus importante dans le sud). Elle est différente pour les généralistes et pour les spécialistes. Il sera constitué une combinaison de paires de zones ; l'appariement est réalisé sur les critères de densité.

La période de FMC sera ensuite tirée au sort.

Nathalie Rincheval

Bernard COMBE

ANNEXE 1 - PRELEVEMENTS URINAIRES

Les marqueurs urinaires sont mesurés sur le prélèvement à jeun des secondes urines du matin. **J0, M6, M12 et tous les ans**

- le jour précédant la visite, le patient doit être à jeun à partir de 23 h.
- Si le patient se lève au cours de la nuit, il peut se rendre aux toilettes mais ne collecte pas des urines
- Le matin de la visite, le patient devra vider sa vessie totalement sans collecter ses urines et reste à jeun (ne pas boire plus de 2 verres d'eau)
- Le patient devra ensuite collecter ses secondes urines du matin (totalité de la miction) avant 10 heures dans un flacon en verre ou en plastique fourni par le centre.
- L'infirmière devra ensuite mélanger les urines du patient avant de collecter 4 échantillons urinaires d'environ 3ml dans de petits tubes en plastique.
- Ces échantillons devront être congelés immédiatement à une température $< -20^{\circ}\text{C}$, sans aucun additif.
- Chaque tube doit être étiqueté avec l'identification du patient et du centre et le temps de prélèvement.

Stockage

Les prélèvements doivent être conservés au minimum à -20°C avant envoi au laboratoire pour dosage.