

COHORTE ESPOIR

Compte rendu de la Réunion des Centres Cliniques et Biologiques

Le 8 octobre 2002 dans les locaux de MSD - Paris

Etaients présents à la réunion : P. Boumier et B. Pierru (Amiens), C. Dumoulin (Bordeaux), P. Le Goff (Brest), R-M. Flipo (Lille), F. Berenbaum (St antoine), O. Meyer et G. Hayem (Bichat), E. Dernis et M. Dougados (Cochin), B. Fautrel (Pitié), X. Le Loët (Rouen), C. Sordes (Strasbourg), A. Constantin (Toulouse), P. Goupille (Tours), MC. Bozonnat, N. Rincheval et B. Combe (Montpellier), JF. Eliaou et Ovinens (CRB Montpellier), J. Benessiano (CRB Bichat) et I. Logeart (MSD).

1. INTRODUCTION ET PRESENTATION DE LA LOGISTIQUE - B. COMBE

Le projet « cohorte ESPOIR » a été initié il y a près de deux ans. L'idée avait été lancée en Novembre 2000 et la première réunion du comité de pilotage a eu lieu en septembre 2001.

On remercie toutes les personnes qui ont participé et qui sont impliquées dans ce projet, et tout particulièrement les deux responsables des CRB de Bichat et de Montpellier, l'équipe du centre de coordination de Montpellier et l'ensemble des membres du comité de pilotage.

Ce projet n'aurait pu aboutir sans le partenariat privilégié avec les Laboratoires MSD qui ont soutenu ce projet depuis son initiation et qui sont remerciés très sincèrement.

1-Formalités

- Etude sans BID

La loi a changé (4/03/2002). Il n'est plus nécessaire d'avoir un lieu spécifique pour certaines études de recherches sans BID en particulier les études épidémiologiques. Pour la cohorte ESPOIR ceci pourra avoir lieu à l'endroit choisit par l'investigateur.

- CNIL

Conformément au courrier de la CNIL reçu le 16 juillet 2002, il est demandé de ne pas saisir le numéro de sécurité sociale du patient. Le numéro sera seulement noté sur le cahier d'observation pour les usages internes.

- DGS

Le numéro d'inscription n'est pas encore disponible et est attendu dans une période de 1 à 6 mois.

2-Cahiers d'observations / consentement

La première feuille cartonnée du cahier d'observation ne sera jamais envoyée dans le centre de coordination et n'est pas saisie. Comme nous pouvons le constater le cahier commence à la page 4. En premier lieu il faut remplir le cahier de sélection (liasse trois par trois). Si l'inclusion est confirmée, les feuilles du cahier de sélection sont insérées dans le cahier d'observation, si elle est infirmée les feuilles sont rangées dans un classeur de non sélection.

Dans un premier temps 40 cahiers d'observation seront expédiés à chaque centre.

3-Le logiciel de saisie

3 implantations du masque de saisie sont prévues la semaine du 14 octobre (Montpellier, Paris Cochin, Toulouse).

Tous les logiciels ACCESS doivent être installés avant la venue de l'ARC chargée de l'implantation du logiciel.

L'envoi de la totalité des données se fera tous les jeudis par e-mail et fera office de sauvegarde automatique.

4-Radiographies

L'original sera envoyé au centre de stockage radiographique à Brest conformément au cahier de procédure et un duplicata sera adressé aux rhumatologues de ville. Il est recommandé d'utiliser deux films lors de l'examen, ce qui évite de dupliquer secondairement. Ainsi les duplicatas seront payés au prix du film. Il a été décidé d'établir un même prix pour tous les centres qui sera fixé par le centre de Montpellier.

Après concertation avec les radiologues, **le prix finalement retenu est de 1€ par cliché soit 3€ par visite ; ce prix sera additionné au prix fixé pour chaque visite.**

5- Cahier de procédures biologiques et radiologiques

Les cahiers de procédures ont été réalisés en 17 ou 18 versions successives ! La dernière version a été adressée par email à tous les centres.

Les étiquettes d'anonymat des radiographies se trouvent dans la couverture de fond du cahier d'observation et sont à coller sur les clichés.

Le centre de Brest informe le centre de coordination dès que les clichés sont arrivés. Les centres **doivent fournir les enveloppes d'envoi**. Aucune radio n'est à terme conservée dans le centre régional.

La version finale imprimée du cahier de procédure sera adressée en double exemplaire à chaque centre.

6-Kits biologiques

Il y a deux CRB : Bichat et Montpellier.

Biothèque et prélèvements à M0

- Prélèvement de sang : systématique
 - biologie standard
 - 45ml sur tubes EDTA (7.5ml) PBL/ADN adressé le jour même
 - 90ml sur tubes secs pour l'obtention d'environ 40ml de sérum

Amendement à faire pour le CCPPRB prélèvement de 135ml de sang et non 85ml ;

- Prélèvements synoviaux : facultatifs
 - Liquide synovial (si l'articulation est gonflée)
 - 2 tubes EDTA de 2.5ml
 - 4 tubes à bouchon bleu avec du trizol pour l'extraction de l'ARN

-Tissu synovial

Il est souhaitable de prélever le tissu synovial d'1 patient sur 4 ou 5 dans chaque centre.

- 4 tubes à bouchon rouge à remplir de Trizol pour l'ARN
- 2 tubes à bouchon vert pour l'ADN
- 2 tubes à bouchon jaune pour l'anatomopathologie

Prélèvement de suivi

Pour les visites de suivi, seuls les prélèvements de sérum seront effectués (20ml de prélèvement pour récupérer 10ml de sérum).

Matériel fourni dans les kits biologique

- Boite de sérum M0 et son contenu par patient
- 2 tubes EDTA de 2.5 ml par patient
- une planche d'étiquettes par patient
- des pipettes jetables
- une boîte de prélèvements synoviaux par centre
- un carton d'emballage pour 10 boîtes
- un stylo à encre indélébile (très important de ne pas utiliser un autre stylo)
- un flacon de Trizol et des pipettes stériles

Procédures prélèvements, conservation, transport

Quantité volume à volume de trizol pour remplir les tubes.

Les prélèvements doivent être effectués de façon stérile, l'idéal serait d'utiliser le bec bunsen.

Le transporteur TSE a été choisi par les CRB pour transporter les prélèvements des centres cliniques vers les CRB.

Les formulaires fax pré remplis pour l'adresse de facturation et l'adresse du CRB seront fournis à tous les centres pour effectuer la veille, la demande de transport auprès de TSE. Il faudra rajouter sur ce formulaire, le type de containers : dans l'immense majorité des cas, il s'agira de containers 4 litres.

Pour Amiens le transporteur sera France-express 80 (prix de 18 euros H.T).

Aucun prélèvement ne sera effectué le vendredi, donc il ne faut prévoir aucune consultation ce jour là. Pour des prélèvements réalisés le lundi il faut prévenir le transporteur le vendredi avant 17 H. Aucun enlèvement ne se fera au-delà de 13 ou 14h (les horaires seront précisés à chaque centre).

Les centres cliniques sont incités à voir deux ou trois malades le même jour, afin de faciliter des envois groupés et de réduire les coûts.

La feuille 52'(seulement pour la visite M0) et la copie du consentement éclairé du patient est à joindre à l'envoi. Il faut étiqueter les documents (sur les étiquettes figurent la date du prélèvement, les initiales du nom et du prénom du patient).

Pour les tubes devant être conservés à température ambiante il s'agit d'une température de 19 à 20°C.

Le congélateur à -80°C doit être proche du lieu de prélèvement. En ½ heure les prélèvements synoviaux doivent être congelés car l'ARNase détruit rapidement l'ARN. Pour le sérum on dispose d'un peu plus de temps.

Dans une boîte à prélèvement synovial on peut ranger les tubes de 5 patients. Si ceux-ci ne sont pas utilisés, ils pourront être ré étiquetés pour d'autres malades.

Chaque centre devra inciter les co-investigateurs en charge des patients à réaliser des prélèvements synoviaux : l'objectif est d'obtenir 100 à 200 prélèvements synoviaux pour l'ensemble de la cohorte. Tous les centres cliniques ayant accepté de participer à la cohorte ESPOIR s'étaient engagés sur ce point.

Les envois de kits se feront à chaque fois pour 10 patients.

Il faut un mois pour fabriquer 10 kits pour chacun des 14 centres (soit 140 kits).

Quand 5 kits seront utilisés, l'ARC du centre coordonnateur enverra une commande de 10 kits au CRB.

Il a été décidé après la réunion du 8 Octobre :

- **que l'ensemble des kits sera préparé par le CRB de Bichat**
- **que tous les prélèvements immédiats de sang ou de liquide synovial (tubes EDTA) seront envoyés au fur et à mesure et le jour même au CRB de Montpellier**
- **les envois groupés de sérum et de prélèvements synoviaux seront adressés au CRB de Bichat**
- **Joëlle BENESSIANO sera référente pour la biothèque.**

Sur le lieu de fabrication seulement 50 boîtes peuvent être stockées.

7-Fiches engagements centres-SFR

A remplir et à signer par le co-investigateur, le responsable du centre, le chef de service et l'ARC du centre coordonnateur.

8-Coordonnées des co-investigateurs

Les CV sont à récupérer car certains co-investigateurs ont changé. Sur les CV il ne faut pas oublier le numéro d'ordre des médecins et l'année de thèse. De plus, ils doivent être datés et signés.

9- Contrat avec GERCER

GERCER est l'association qui gère financièrement la cohorte ESPOIR.

Des conventions seront établies si besoin avec les centres hospitaliers.

Si le financement des centres cliniques passe par des associations Loi 1901, celles-ci établiront des **factures à entête de l'association**. Chaque association devra fournir ses statuts ainsi que la copie de parution au Journal Officiel.

Le centre coordinateur validera tous les six mois le travail effectué afin de permettre des paiements semestriels.

En cas d'équipement acheté avec l'argent des associations, un don des équipements sera fait au directeur du CHU, qui se chargera de la maintenance du matériel.

10- Financements

Un budget prévisionnel est présenté en euros : les recettes attendues pour le moment sont de 1 190 495 € TTC dont 911 710 par les laboratoires MSD, 164 286 par l'Inserm.

Les autres partenaires étant les laboratoires AMGEN et ABBOTT.

Les dépenses prévisionnelles sont de 913 283€ pour les deux premières années, ce qui donne un reste de 277 212€ pour les dépenses imprévues et le fonctionnement de la 3^{ème} année.

Les dépenses des deux premières années comporteront principalement trois postes : les centres cliniques (426 857€), la biothèque (254 000€) et le fonctionnement du centre de coordination (122 888€). Les autres postes budgétés sont les cahiers d'observation (+ papier entête et cahier de procédure), du temps de secrétariat, la réalisation de News Letter, les frais d'avocat, de comptable, d'assurance et de CCPPRB, des duplicatas radiographiques.

11- Ouverture des centres

Visite de l'ARC du centre coordinateur

Certification des centres

Implantation du logiciel

Documents administratifs

2. FICHE DE PRE-INCLUSION POUR LES RHUMATOLOGUES LIBERAUX - P. GOUPILLE

Cette fiche approuvée par tout le monde sera diffusée aux rhumatologues ainsi que les coordonnées des personnes référentes dans chaque centre sous forme d'une seule fiche (recto-verso) par l'intermédiaire des Laboratoires MSD.

3. ESSAI THERAPEUTIQUE AUTOUR DE LA COHORTE ESPOIR - M. DOUGADOS

- Test à l'hôpital Cochin sur le nombre de patients incluables par rapport au nombre de patients vus en consultation

Depuis Décembre 2001, lors d'une consultation spécialisée dans les arthrites débutantes, 208 malades ont été vus. Parmi ceux-ci 18 correspondaient à un rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié, et 14 étaient incluables soit environ 1.5 malades/mois pour l'Hôpital Cochin !!!

- Essais thérapeutiques

I-DICERA (Washington Août 2002)

1-SAVE

Stop arthritis very early

<12 weeks

60 mg depomedrol versus placebo

2-DINORA

Definite intervention of new onset

Rheumatoid arthritis

>12 weeks <24weeks

MTX versus TNF blockers

Versus MTX + TNF blockers

II- ADALUMIMAB :un protocole français va être proposé dans les arthrites débutantes sous l'égide de la SFR et sera géré par l'association GERCER en partenariat avec les Laboratoires ABBOTT. Une lettre d'invitation sera adressée prochainement aux centres français.

4. REUNION DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Une réunion du conseil scientifique doit être réalisée en janvier 2003. Les objectifs pourraient être :

1-comment fonctionne l'étude et démarrage

2-gérer les projets scientifiques qui vont découler de l'étude.

3- organisation du fonctionnement du conseil scientifique.

Propositions de date : 29/01/03 ou 31/01/03 ... (à fixer au plus tard fin novembre).

5. DOSSIER DE PRESSE - X LE LOËT

Un dossier de presse a été établi par X. Le loët et F. Guillemin et présenté. Il sera diffusé à tous les centres cliniques souhaitant organiser des réunions régionales avec la presse, il sera également utilisé pour une conférence de presse avec la presse spécialisée et la presse grand public qu'il est prévu d'organiser au cours du congrès français de rhumatologie en Novembre 2002.

6. FMC AUTOUR DE LA COHORTE ESPOIR - B. FAUTREL

B. Fautrel et F. Guillemin ont travaillé sur ce projet. Les FMC seront dirigées vers les médecins généralistes et effectuées par les rhumatologues libéraux et/ou hospitaliers.

Le projet comporte une évaluation de cette FMC avec séparation des régions françaises en deux groupes (système du Cross-over).

Le thème sera le diagnostic et la prise en charge des rhumatismes inflammatoires débutants avec la nécessité du « référencement » précoce.

Un kit de diapositives sera proposé pour début décembre par B. Fautrel après contact avec ceux ayant déjà des documents M. Dougados, B. Combe, J. Sibia, X. Le Loët ...

Ces programmes de FMC seront intégrés au programme du réseau de visite médicale de MSD.