

**COHORTE ESPOIR**  
**COMPTE-RENDU DE LA REUNION DE FONCTIONNEMENT**  
**DU 17 JUIN 2005 - PARIS**

Etaient présents : Alain Saraux, (Brest), P Boumier (Amiens), RM Flipo, Geneviève Deneve (Lille ), F. Berenbaum (St Antoine), G. Hayem (Bichat ), M. Dougados, C. Le Burlout, K. Briot (Cochin ), Sylvie Chollet-Martin, J Benessiano (CRB Bichat) , V. Foltz (La Pitié), X. Mariette, Nadine Vasseur Porcher (Bicêtre ), T. Lequéré (Rouen), Caroline Berthel (Strasbourg), P.Goupille (Tours ), T. Schaefferbecke (Bordeaux ), B.Combe, F. Roch-Bras, N. Rincheval (Montpellier), Ph. Ravaud, (Bichat), I. Logeart , S Kornowski, D Nakache (MSD).

Bilan des inclusions

La fin des inclusions a été arrêtée au début du mois d'avril. 815 patients ont été inclus avec 37 prélèvements de liquide synovial et 27 biopsies synoviales.

Analyse des données saisies à la visite d'inclusion et lors des visites de suivi

Les données sont présentées sur le diaporama ci-joint et portent sur 793 patients saisis. On note que les patients à l'inclusion sont actifs avec un DAS28 à 5.02 avec une VS moyenne à 29.17 et une CRP moyenne à 22.38. Environ 40 % ont du facteur rhumatoïde et presque autant ont des anti-CCP. A l'inclusion, 70.57 % des patients ont au-moins 4 critères ACR pour la PR .Plus de 40 % des patients ont une corticothérapie orale après inclusion et près de 80% reçoivent un traitement de fond.

Diagnostic à 2ans :

110 patients ont été analysés sur la visite à 2 ans. 54 patients ont une PR certaine et 16 ont un rhumatisme indifférencié et vont continuer à être suivis (63.6%). 13 patients (11.82 %) n'ont pas de diagnostic précisé et 27 patients ont un autre diagnostic. Ces résultats pour le moment préliminaires sont conformes aux hypothèses du protocole et même plutôt favorables quant au nombre de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Concernant les 27 patients ayant un autre diagnostic que PR ou rhumatisme indifférencié, 10 patients ont un rhumatisme inflammatoire défini, 8 une connectivite ou une vascularite , 2, une arthrose ,1, une algodystrophie,1, une arthrite virale , 1, un rhumatisme en rémission et 2, une fibromyalgie. Après discussion de ces cas particuliers, **il est décidé de continuer à suivre au-delà des 2 ans, le patient ayant eu une arthrite virale sans précision, celui ayant eu un rhumatisme en rémission et les 2 patients ayant une fibromyalgie.....**

3 patients sont décédés et 29 sont considérés comme perdus de vue par les centres. Ceci est également conforme aux hypothèses du protocole (entre 5 et 8 % des patients perdus de vue les 3 premières années, puis 1 à 5 % les années suivantes). Néanmoins, il est décidé de rappeler téléphoniquement tous les malades et éventuellement leur médecin ou rhumatologue et d'essayer de faire remplir par téléphone les données, en espérant que les patients reviennent à une visite ultérieure.

Données manquantes ; Déviations au protocole

A la suite d'une lettre envoyée à tous les centres le 21 mars 2005, le centre de coordination a rappelé tous les centres pour expliquer les déviations au protocole. La plupart porte sur le nombre d'arthrites à l'inclusion (erreur de saisie, articulations non comptabilisées dans le cahier de protocole mais présentes à l'examen clinique) la durée d'évolution avant l'inclusion ou la corticothérapie. Concernant la corticothérapie, outre des erreurs de saisie, 5 patients ont

eu une corticothérapie orale et 2 une infiltration avant l'inclusion. Après discussion, ces déviations étant considérées comme mineures, il est décidé de garder tous les patients dans la cohorte, en identifiant néanmoins ceux ayant eu de corticoïdes systémiques.

### Gel de la base de données et données manquantes

Il a été décidé de geler la base de données d'abord à la visite d'inclusion puis tous les 6 mois. Le gel de la base est prévu 9 mois après le dernier patient inclus ; Il a été décidé de réduire ce délai et de geler ces données, si possible à l'automne. Pour cela il est nécessaire de récupérer l'ensemble des données manquantes, corriger les incohérences et vérifier la qualité des données. La procédure de gel est précisée (cf diaporama). Les données manquantes ne sont pas quantitativement importantes (1 % des données). Il est apparu essentiel à chacun de pouvoir récupérer des données majeures telles que l'âge, le sexe et tous les éléments permettant de calculer le DAS. Il est demandé à JP Daurès d'ajouter la case dans le masque de saisie pour savoir si les données seront récupérables ou irrécupérables.

**Il va être demandé à tous les centres de renseigner au plus tard pour le 30 juillet toutes les données manquantes sur les données récupérables.** La validation et rémunération des visites va donc être reportée à début Août, les factures destinées aux centres seront établies pour début septembre.

**Une visite sera programmée sur site, avant fin septembre.** A priori, cette visite devrait concerner tous les centres. Elle servira d'une part à vérifier les données manquantes et les incohérences et d'autre part à effectuer un audit, au hasard pour contrôler les éventuelles erreurs de saisie. Il sera envisagé de réaliser pour la visite JO, le contrôle d'une visite complète, tirée au sort et la vérification pour 5 à 10 malades des données essentielles pour calculer le DAS (VS, EVA, indice articulaire).

Les frais de déplacement concernant ces visites sur site seront pris sur les honoraires des centres cliniques

A noter que lorsque la VS manque (34 à l'inclusion), il est demandé de rechercher dans le dossier le bilan biologique effectué dans le mois précédent la visite. Il est demandé à tous les centres d'essayer de faire un typage HLA de classe II pour tous les patients (197 données manquantes : 30 HLA non faits à ce jour et les autres en attente).

Pour le HAQ, la façon de calculer le score avec des données manquantes va être vérifiée.

*(La méthode de calcul utilisée par le centre de coordination est :*

*S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs des questions d'un domaine particulier alors la cotation correspond à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes). 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 manquantes pour un domaine particulier)).*

### Modification du masque de saisie

N. Rincheval présente brièvement les dernières modifications du masque de saisie (cf diaporama). Des remarques sont faites sur le poids du dernier masque de saisie rendant ainsi difficile pour certains centres, le renvoi de l'information.

**Ce problème sera résolu en utilisant des logiciels qui permettent de découper les fichiers comme D'KOUP qui est gratuit et peut-être téléchargé sur internet (méthode transmise par Delphine Nigon du centre de Toulouse et transférée après la réunion à tous les centres).**

### Centres de ressources biologiques (Bichat)

Sur les 815 patients inclus, le CRB attend 794 ADN. 19 patients sont déjà irrécupérables : 18 sorties d'étude sans ADN et 1 ADN détruit à la demande du malade. 758 ADN sont

actuellement en quantité suffisante, 36 sont encore à prélever. Un nouvel avis sur les ADN sera envoyé par le centre de coordination prochainement.

Le détail des sérums reçus par le CRB est présenté : il manque encore 11 sérums à JO (5 venant de Bordeaux et 6 de Bobigny). Ils devront parvenir au plus tôt car les dosages centralisés vont débuter dans la semaine du 20 juin. Après, la réunion il est apparu que les sérums de Bobigny et ceux de Bordeaux étaient bien parvenus (mais il y a eu un problème de décongélation des sérums de Bordeaux imputable à TSE).

Sylvie Chollet-Martin (laboratoire d'immunologie, Bichat) a été choisie pour réaliser les dosages centralisés des facteurs rhumatoïdes IgA et IgM d'anti-CCP et de CRP. Elle présente le travail à effectuer qui débutera la semaine du 20 juin et qui finira 15 jours plus tard. Les résultats seront transmis sous format Excel au centre de coordination pour début septembre (*la clé patient permettra d'établir le lien avec le reste de la base de données*). A noter que 700 mcl seront nécessaires pour réaliser ces dosages et les choix des sérums pour chaque patient seront faits en fonction de ce volume.

### Centre de radiographie

Il existe encore un certain nombre de vérifications à faire car toutes les radiographies qui doivent parvenir à Brest ne sont pas encore répertoriées. D'ores et déjà, il est identifié que 6 patients n'auront pas de radio à JO (4 de Cochin, 1 de Strasbourg et 1 de Bicêtre). Pour les 6 radio manquantes, il a été décidé de choisir les radios à M6 lors de la lecture à condition que celles-ci soient considérées comme normales.

A. Saraux envisage d'effectuer des lectures JO dans le cadre du projet scientifique de la validation des radiographies de  $\frac{3}{4}$  qu'il doit mener. Dans le même temps, une analyse qualité sera menée.

Pour contrôler les radios au CRB de Brest. Il est prévu d'effectuer un contrôle en 3 étapes :

- 1) saisie des visites JO de l'ensemble des 815 patients déclarés comme inclus. Il en manque actuellement 22. L'objectif est que tout soit terminé avant fin juin 2005.
- 2) le listing des 815 patients sera transmis à Brest qui contrôlera ainsi les "trous" à JO pour identifier les radio manquantes.
- 3) Une fois les radio manquantes identifiées, un retour sur les centres cliniques sera effectué pour essayer de les récupérer.

A Saraux demande une aide de  $\frac{1}{2}$  journée par semaine soit 3000 Euros TTC pour l'année. Ceci est accordé, sur présentation de facture bien entendu

### IRM et Echographies

Un protocole échographie a été soumis au conseil scientifique et sera analysé.

2 centres ont réalisé des IRM (Bicetre et Montpellier). Catherine Cyteval d'une part et Anne Miquel envisagent de lire les IRM en juillet, selon Xavier Mariette. Il leur sera demandé expressément de fournir le CRF et la grille de lecture qui devraient se conformer aux recommandations de l'OMERACT. L'IRM dans ESPOIR devrait faire l'objet d'un dépôt au conseil scientifique à la prochaine réunion. Il va être envoyé une lettre à C. Cyteval et Anne Miquel afin de leur demander de ne pas commencer la lecture avant que tout ceci ait été validé par le comité de pilotage.

### ESPOIR au congrès de la SFR en décembre 2005 :

Comme l'année précédente, une heure et demie sera réservée dans le cadre du congrès français de rhumatologie à la cohorte ESPOIR dans le cadre de la session « la SFR et la recherche ». Cette session aura lieu le dimanche de 13 H à 14H30 avant les conférences d'actualités.

Le programme suivant est proposé :

- information générale et description de la cohorte à JO et comparaison avec d'autres cohortes européennes (B. Combe)

- comment exploiter la base ? Quelles études ?(M. Dougados)
- l'analyse radiographique à JO (A. Saraux)
- les déterminants de la prescription des traitements de fond dans les 6 premiers mois (C. Lukas)

#### Bilan financier :

M. Dougados présente l'état financier de l'année dernière et les prévisions budgétaires pour les années à venir. Il fait état d'un budget d'environ 250000 euros environ par an pour le fonctionnement.

Concernant les recettes, un contrat a été signé fin 2004 avec MSD pour un renouvellement de 2 ans en raison de 100000 euros HT par an. ABBOTT s'est engagé également pour 50000 euros par an pour 2 ans. Enfin, très récemment, à un appel d'offres de la SFR 2004, il a été obtenu 50 000 euros TTC pour l'année à venir. Les nouvelles de l'INSERM dans le cadre du PRO-A sont très positives et il est fort possible qu'un financement soit obtenu de ce côté là. Actuellement globalement, le budget est équilibré avec une bonne visibilité au-moins jusqu'à fin 2007.

#### Questions diverses

- 1) CRF restants dans les centres : il est proposé de les détruire et d'en garder 1 ou 2 par centre
- 2) l'impression d'un cahier de suivi doit être réalisé prochainement car les premiers malades arrivent à 3 ans en novembre 2005.
- 3) Tours a eu un audit de la part de l'INSERM. Il est recommandé à chaque centre de disposer d'un ensemble de documents qui permet d'être audité (Cf liste ci-jointe)
- 4) La prochaine newsletter devra être réalisée pour début juillet.
- 5) Une lettre adressée aux patients ESPOIR va aussi être réalisée.

Bernard Combe et Nathalie Rincheval

**Titre de l'étude N°1 : Cohorte Espoir**  
**Promoteur : Société Française de Rhumatologie**  
**Titre: Cohorte Espoir- rhumatologie**  
**Investigateur principal**

<b>Nom du document</b>	
Le protocole final incluant le texte d'information/consentement du patient	<b>X</b>
Les éventuels amendements	<b>X</b>
Un cahier d'observation type (incluant, s'il y a lieu, le ou les carnets d'autoévaluation remis au patient)	<b>X</b>
Le nombre de cas inclus en précisant les n° des patients et en identifiant ceux qui auraient présenté un événement indésirable grave ou qui seraient sortis de l'étude avant son terme	<b>X</b>
Les numéros des observations correspondant aux cas inclus avec un astérisque pour les patients ayant eu un EIG	<b>X</b>
L'avis du Comité Technique	<b>X</b>
La liste des services de l'hôpital concernés par l'étude (laboratoires, pharmacie, etc...)	<b>X</b>
La note décrivant les conditions pratiques de réalisation de l'essai au sein du CIC (cf. article 9 de la convention), avec la liste nominative et les fonctions des personnes du CIC impliquées dans l'étude	<b>X</b>
Une copie de nouveaux amendements éventuels	<b>X</b>
Une copie de la (des) note(s) d'information patient et du (des) texte(s) du consentement si ceux-ci ont été modifiés après le ou les amendements suscités	<b>X</b>
Une copie du ou <b>des avis</b> du CCPRB avec copie du document indiquant la composition de ce comité pour chaque séance	<b>X</b>
Copie de la (ou des) brochure(s) investigateur (ou équivalent(s))	<b>X</b>
Copie des avis des autres commissions (plus la composition de chacune de ces commissions) amenées à donner un avis sur le projet (ex : thérapie génique)	<b>X</b>
Copie des procédures/ instructions spécifiques à l'étude (si applicable)	<b>X</b>
Copie de la composition des éventuels Comités surveillant l'étude (Comité scientifique, Comité de sécurité, « steering committee », etc...), des ordres du jour et des comptes rendus des différentes réunions, avec copie du procès verbal de présence.	<b>X</b>
Copie de la liste des déviations/violations au protocole et du compte rendu de la réunion de « revue des données » conduite une fois l'étude terminée (réunion de « blind review ») (si applicable, c'est-à-dire étude finie). <b>Centre de Tours</b>	<b>X</b>
Rapport statistique de l'étude (si applicable, c'est-à-dire étude analysée)	<b>X</b>
Rapport clinique de l'étude (si applicable, c'est-à-dire si rapport rédigé)	<b>X</b>
Copie des publications/communications en rapport direct avec l'étude, dès lors qu'elles ont été acceptées	<b>X</b>
Copie des éventuels brevets découlant directement de la recherche	<b>X</b>
Et, d'une façon générale, de tous les autres documents susceptibles d'avoir influencé le déroulement de l'étude.	<b>X</b>