

**COHORTE ESPOIR**  
**COMPTE-RENDU DE LA REUNION DE FONCTIONNEMENT**  
**DU 23 novembre 2006 - PARIS**

Etaient présents : P. Boumier et E. Joron Dorne (Amiens), A. Saraux, (Brest), G. Falgarone (Avicenne), G. Deneve (Lille), O. Meyer (Bichat), M. Dougados, C. Le Burlout et N. Ménagé (Cochin), J. Benessiano (CRB Bichat), B. Fautrel (La Pitié), N. Vasseur Porcher (Bicêtre), A. Cantagrel (Toulouse), C. Sordet et V. Meyer (Strasbourg), B. Combe et N. Rincheval (Montpellier), A. Boukikaz (Laboratoires MSD), P. Ravaud (Paris), M. Rousière (St Antoine).

**Données sur les visites M6 et M12**

Les données M6 M12 n'ont pas encore été gelées mais quelques statistiques ont été réalisées sur ces visites (cf. diaporama).

56 patients n'ont pas réalisé la visite M6, nous avons donc 757 patients dont les données sont statistiquement exploitables. 82 patients n'ont pas réalisé la visite M12, nous avons donc 731 patients dont les données sont statistiquement exploitables.

On a demandé au centre de coordination de calculer pour la prochaine réunion la concordance entre le facteur rhumatoïde centralisé et le facteur rhumatoïde non centralisé pour la visite d'inclusion.

**Gel de base M6- M12**

Les bases M6 et M12 vont être gelées en décembre après avoir récupéré les derniers génotypages HLA qu'il était possible d'avoir (9 étaient encore récupérables au moment de la réunion). Les visites M18 et M24 seront gelées dans un an.

***Procédure***

Les tables ACCESS sont extraites par thème au format EXCEL. Les données sont gravées et stockées à l'IURC dans une armoire sécurisée. Une liste des correspondances entre noms de variables et CRF sera établie de la même façon que pour l'inclusion pour qu'une personne extérieure puisse exploiter de façon autonome les données. *Le centre de coordination doit renommer chacune des variables de la base de façon à pouvoir identifier à quelle visite appartient la variable. (exemple pour les éosinophiles : voeosino pour l'inclusion et v1eosino pour 6 mois).*

***Problèmes rencontrés lors du gel de base***

***Erreur de saisie***

- Oubli de la date de consultation et visite justifiée comme étant non faite et pourtant tout le reste de la visite est saisie. La date est donc à remplir et les critères à justifier !

ou

- Visites saisies par erreur

ou

- Visites non faites pourtant des items sont saisis et donc à effacer.

Il est important que les centres vérifient qu'il n'y ait pas d'erreur dans leur saisie et

qu'il signale toute anomalie au centre de coordination.

Décalage dans les dates de consultation :

exemple : un visite réalisée un an après l'inclusion est saisie à M6... Le centre de coordination a donc décalé les visites pour lesquelles il y avait trop de décalage...

Remplissage avec des 0

Les centres doivent être vigilants quant à l'utilisation du 0. Pour certaines variables il peut avoir une signification.

Exemple : si pas de valeur pour le facteur rhumatoïde ou pour les anti-ccp ne pas mettre 0 car cela signifie qu'ils sont négatifs. De même, pour le nombre de km ne pas mettre de 0 quand il y a une donnée manquante sinon cela n'a aucune signification.

Incohérences dans les traitements

Il est important de reprendre l'historique des médicaments d'une visite à l'autre pour limiter le nombre d'erreurs !

Remplissage abusif avec des 99999

Par convention de saisie les « 99999 » ne sont autorisés que dans les **variables biologiques**.

#### Bilan sur les données manquantes

Après le gel de base de la visite M0, il reste 0.28 % de données manquantes pour l'ensemble des 813 patients. Pour les visites M6 et M12 il reste respectivement 0.26 % et 0.17 % de données manquantes.

Un effort reste à faire pour les visites de suivi.

#### Perdus de vue et sortis de protocole +++

Après le dernier point réalisé par F. Roch on comptait 33 perdus de vue, 56 refus de venir aux consultations (déménagements, raisons personnelles, santé,...) soit au total 89 patients (10.9 %). Il convient d'y ajouter 3 patients sortis du protocole pour décès.

Parmi les patients perdus de vue ou sortis pour refus, 54 (6.6 %) sont sortis pendant la 1<sup>ère</sup> année et actuellement, 27 (3.3 %) au cours de la deuxième année, mais qui n'est pas encore achevée pour une centaine de patients. Le compte définitif sera fait au mois de juin. Ce pourcentage de perdus de vue est supérieur à ce qui avait été prévu dans le protocole puisque le calcul avait été fait sur 8% au cours des 3 premières années.

Il est donc primordial à ce jour de concentrer l'attention sur les perdus de vue et les refus de façon à en limiter le nombre voire même de réintégrer certains patients.

Le centre de coordination doit faire le point patient par patient et faire un courrier à chaque responsable de centre. Il peut être envisagé de payer 100 euros en plus du tarif de rémunération classique de la visite pour chaque perdu de vue « récupéré » (c'est-à-dire avec nouvelle visite complète effectuée). Il a été également noté lors de la réunion qu'il était important d'envoyer régulièrement des informations aux patients ESPOIR par courrier et non pas uniquement lors des visites sur site.

### Les autres diagnostics

Vingt patients ont un autre diagnostic que polyarthrite rhumatoïde ou rhumatisme indifférencié et ont été ou seront sortis de la cohorte à la visite de la 2<sup>ème</sup> année. Dix neuf autres patients ont eu un autre diagnostic entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> année, au total 39 ont des diagnostics autres que PR ou rhumatisme indifférencié (4.8 %) et sont donc sortis de la cohorte. Ce pourcentage est très nettement inférieur aux estimations initiales puisque dans le calcul du nombre de sujets, il avait été envisagé qu'au moins 30% des patients auraient un autre diagnostic que polyarthrite rhumatoïde ou rhumatisme indifférencié au terme des 2 ans.

### Validation des données et rémunérations :

La validation des visites a été réalisée au 20 octobre 2006 sur les visites saisies au 13 octobre.

*rappel :*

Différentes tranches ont été définies pour les rémunérations :

**100 %** Tout a été fait : CRF, serothèque, radio.

**75 %** si la visite est remplie en totalité et il y a, soit la sérothèque, soit les radios,

**50 %** si la visite est remplie en totalité et il n'y a ni sérothèque, ni radio,

**25 %** si la visite a été à moitié remplie par téléphone, et s'il n'y a ni sérothèque, ni radio,

Pour les radios perdues dans les centres cliniques, la visite sera rémunérée à 75 %.

Pour des radios envoyées mais non notées sur le fichier de Brest, le dossier sera mis en attente, et revu à la validation des visites suivantes.

La prochaine validation aura lieu en avril. Il est important d'envoyer régulièrement la biothèque et les radios, d'effectuer la saisie dans les délais prévus par les procédures et tenir compte des remarques qui sont faites dans chaque compte-rendu. Si les centres veulent que leurs dernières modifications soient prises en compte il faut envoyer le masque de saisie régulièrement.

### Contrôle qualité des données

Le centre de coordination remercie les centres pour leur accueil.

Le contrôle qualité 2006 a été effectué en septembre et a été réalisé dans les mêmes conditions qu'en 2005. Deux dossiers sources ont été tirés au sort et contrôlés ; de plus une des visites de ces dossiers a été ressaisie en totalité.

146 visites ont été tirées au sort sur l'ensemble des centres. Le contrôle a porté sur les critères du DAS à M6 et M12 pour ces 146 visites.

Les résultats du contrôle qualité sont «bons» (cf diaporama).

*Quelques rappels méthodologiques sur la concordance des variables quantitatives*

#### *1 - Méthode Altman et Bland*

Méthode descriptive représentant la différence de mesure x-y en fonction de la moyenne  $\frac{x+y}{2}$ . On considère qu'il y a « concordance » quand les mesures sont dans 95% des cas dans la bande  $\bar{d} - 1.96 Sd$  et  $\bar{d} + 1.96 Sd$  ou  $\bar{d}$  est la moyenne de la différence et Sd l'écart type de la différence.

## 2 - Coefficients de corrélation intra-classe

### a - ceux liés à l'analyse de variance

- Ce sont eux qui sont le plus fréquemment utilisés.
- Ils sont de trois types I, II ou III selon que l'on considère l'effet aléatoire sur les sujets, l'effet aléatoire sur les sujets et sur les juges ou l'effet aléatoire sur les sujets et l'effet fixe sur les juges.

Dans notre analyse on utilise le mode III.

- Ils peuvent être envisagés sous une forme unique ou moyennée.

Dans notre analyse, on utilise le mode « moyenne » car les deux méthodes sont différentes.

Finalement on utilise le mode III , moyenne.

Ces coefficients de corrélation intraclasse sont classés selon le mode de Landis et Koch ou de Fleiss.

On peut aussi donner un intervalle de confiance de corrélation intraclasse mais la formule est un peu compliquée.

### b - celui lié à la concordance exacte

Il mesure l'écart à la première bissectrice.

C'est le coefficient de Lin : il est estimé à partir des moyennes de deux mesures, des écarts types des deux mesures et du coefficient de corrélation des deux mesures.

Pour 2 mesures on obtient par programmation la variance du coefficient de concordance de LIN, la généralisation à plus de 2 juges est simple pour l'estimation, beaucoup plus complexe pour l'estimation de la variance.

C'est certainement le coefficient le plus adapté à la mesure de la concordance entre variables quantitatives.

*Quelques résultats sur le calcul du DAS 2006 (compléments des comptes rendus envoyés à chaque centre)*

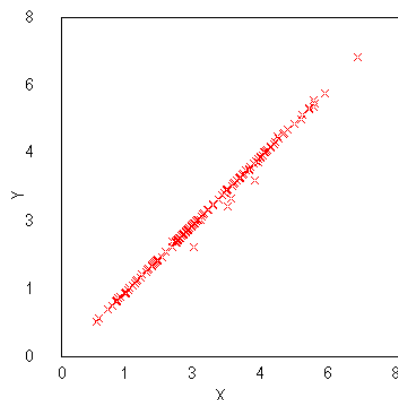
## *Concordance du DAS à M6*

### 1 - Avec le coefficient intra-classe

Variables	Valeurs IC	Conclusion (FERMANIAN)
DAS M6	0.99	TRES BON

2- Avec le coefficient de Lin

Coefficient de corrélation  
 $(\rho_c)=0.998$



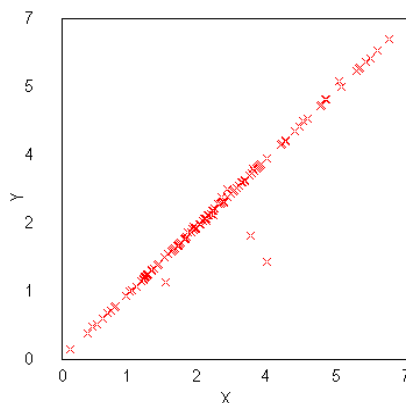
**Concordance du DAS à M12**

1 - Avec le coefficient intra-classe

Variables	Valeurs IC	Conclusion (FERMANIAN)
DAS M12	0.99	TRES BON

2 - Avec le coefficient de Lin

Coefficient de corrélation  
 $(\rho_c)=0.986$



Centre de radiographie

Il y a encore 11 séries de clichés pour l'inclusion, 10 séries de radios pour M6 et 20 séries de radios pour M12 à récupérer. Les radiographies manquantes à JO devront définitivement être validées après le contrôle qualité de septembre 2006.

**Chaque centre clinique devra au moment de l'envoi des radios compléter une feuille de**

route similaire à celle envoyée par le CRB de Bichat, de façon à réduire les problèmes d'initiales, le nombre de clichés, le n° de visite. De plus, le centre radiologique demande à ce que les clichés soient regroupés par patient !!!

#### Centres de ressources biologiques (Bichat)

Il reste encore 6 ADN à prélever ou reprélever (cf. diaporama), qui sont pour la plupart les ADN des premiers inclus dans ESPOIR. Il reste des sérums et des urines à envoyer pour M6 et M12.

Le centre de ressources biologiques incite les centres cliniques à utiliser la feuille de route pour limiter les erreurs et à envoyer plus régulièrement la biothèque.

Le centre biologique demande également aux centres cliniques de bien vouloir renvoyer les sérums dans l'ordre de numérotation. Il est mis en exergue également les problèmes avec le centre de Bordeaux (non représenté à la réunion) qui présente de nombreuses déficiences, notamment pour l'envoi des prélèvements mais aussi pour l'envoi des radiographies, la transmission des masques de données et les sortis de protocole. B Combe contactera directement T Schaeffer.

*Penser à prendre une décision quant à la sérothèque pour la visite des 5 ans lors de la prochaine réunion.*

#### Bilan financier :

Le bilan financier est présenté par Maxime Dougados et figure sur un diaporama joint. Ceci ne concerne que le financement patients par l'intermédiaire de la SFR et de l'association Gercer. L'INSERM finance directement la biothèque de Bichat à une hauteur depuis le début d'environ 260000 euros. Ce financement doit permettre de couvrir les besoins de la biothèque jusqu'en 2008 environ.

Il est demandé au trésorier de Gercer, pour la prochaine réunion, de séparer dans la biothèque, ce qui relève du transport, des échantillons et ce qui relève du fonctionnement de la biothèque.

Concernant les recettes de Gercer-Espoir, le partenaire financier principal reste le laboratoire MSD avec qui le contrat court jusqu'à la fin de l'année 2007 et sera rediscuté prochainement.

Les 2 autres partenaires financiers principaux sont les laboratoires Abbott et la Société Française de Rhumatologie.

Les laboratoires Wyeth viennent également de faire une demande pour être partenaires d'Espoir, dès l'année 2006 à une hauteur de 50 000 € HT. Cette demande est acceptée à l'unanimité par les membres présents à la réunion.

Concernant les dépenses, celles-ci sont conformes aux prévisions et les postes budgétaires principaux sont le centre de coordination, la biothèque et les centres cliniques.

**LA PROCHAINE REUNION ESPOIR EST PREVUE LE JEUDI 21 JUIN 2007**

MERCI DE BLOQUER LA DATE

Bernard Combe et Nathalie Rincheval