

COHORTE ESPOIR

Compte rendu de la Réunion de fonctionnement du 26 novembre 2004 dans les locaux de MSD - Paris

Etaient présents à la réunion : Alain Saraux (Brest), G. Deneve (Lille), M. Rousiere (St Antoine), O. Meyer (Bichat), F. Liote (Lariboisiere), M. Dougados, D. Minguet, C. Le Boulout, et Briot (Cochin), B. Fautrel (Pitié), X. Mariette et N. Vasseur (Bicêtre), O. Vittecoq (Rouen), C. Sordet et J. Sibia (Strasbourg), P. Goupille (Tours), A. Constantin (Toulouse), B. Combe et N. Rincheval (Montpellier), P. Ravaud (Bichat), J. Benessiano (CRB Bichat) et I. Logeart (MSD).

Bilan sur les inclusions

Au 26 octobre, parmi les 854 patients 'screenés', 714 patients ont été inclus dans la cohorte. Il reste donc 86 patients à inclure pour atteindre l'objectif des 800 patients.

Depuis juin dernier 146 inclusions supplémentaires ont été réalisées.

A l'inclusion 41 ponctions de genoux ont été relevées dans le masque de saisie contre 34 déclarées lors du bilan mensuel. Les centres sont donc priés de vérifier leurs chiffres avant de les communiquer au centre de coordination. 26 biopsies ont été réalisées (25 genoux + 1 poignet). La date d'arrêt des inclusions sera communiquée par Joëlle Benessiano à la réception des tubes ADN du 800ième patient. Les centres ayant programmé des inclusions poursuivront, les autres arrêteront les inclusions. Le nombre de patients actuellement perdus de vue semble conforme à ce qui était prévu.

Premiers résultats sur la visite d'inclusion et les visites de suivi

Voir le diaporama ci-joint.

Les centres pour lesquels persistent des erreurs de remplissage dans les dates de naissance, les antécédents familiaux, les données biologiques vont être contactés par le centre de coordination au moment du changement du masque de saisie.

Le respect des critères d'inclusion va être vérifié par le centre de coordination (N. Rincheval, H. Cholvy):

- traitement de fond pris au maximum pendant 2 semaines
- infiltration réalisée 4 semaines avant l'inclusion,
- corticothérapie orale dans le mois précédent l'inclusion :
 - durée inférieure à 2 semaines,
 - dose inférieure ou égale à 20 mg/jour
 - arrêtée au moins 15 jours avant l'inclusion

Certaines données cliniques vont être vérifiées, notamment les résultats des valeurs médianes puisque certaines valeurs minimales apparaissent à 0 (?); de même pour le nombre de jours de corticoïdes avant l'inclusion.

- ◆ Le génotypage HLA manque pour de très nombreux patients, pour éviter de centraliser cette donnée indispensable pour typer la cohorte, il est redemandé à tous les centres de réaliser ce typage HLA-DRB1* chez tous les patients. En cas de problème, le signaler au centre coordonnateur.
- ◆ Il est rappelé qu'il faut demander à tous les patients leurs antécédents personnels de psoriasis (page ?)

Envoi des masques de saisie

Certains centres sont toujours très irréguliers dans l'envoi des bases (voir diaporama), ceci malgré le rappel effectué par le centre de coordination. Notons toutefois que Rouen, Bicêtre et St Antoine ont fait de gros progrès sur ce point. La Pitié et Bordeaux restent « lanterne rouge ». Un message apparaissant à la fermeture du masque demandera au centre si le masque de saisie a bien été envoyé. De plus, le centre de coordination continuera à envoyer un message de rappel tous les jeudi.

Dernières modifications du masque de saisie

- Nombre d'initiales nom et prénom bloqué
- Message pour l'envoi du masque de saisie
- Message si la date de consultation, la date de naissance ou le sexe ne sont pas remplis
- Changement du nom de l'onglet 'non suivi' en 'date consult et critères de non suivi', pour que les centres n'oublient pas de saisir les dates de consultation de suivi
- Ajout de décimales pour le nombre de comprimés par jour et pour le temps passé à voir le médecin
- Ajout de lignes pour les infiltrations de corticoïdes
- Augmentation du nombre de caractères pour le type d'analyses
- Pour éviter toutes confusions changement de 'depuis 6 mois' ou 'depuis 1 an' en 'depuis la dernière visite'
- Changement de l'entête et de la présentation (couleur...)
- Mise en place de toutes les boucles
- Ajout d'une variable dans médico-économique et dans les déplacements :
Avez-vous compté la visite ESPOIR ?
- Ajout de 2 variables dans la partie diagnostic :
Le diagnostic a-t-il changé depuis la précédente visite ?
Si oui quels éléments ont motivé la modification du diagnostic
- Allègement de la partie professionnelle
- Apparition du bon format des variables biologiques
- Mise en place d'un listing de données manquantes disponible à tout moment de la saisie. En cliquant sur une donnée du listing accès direct à la donnée et possibilité de correction immédiate.

Problèmes observés dans la saisie

- Attention de bien retranscrire les initiales (prénoms composés, nom de jeune fille/nom marital) et de les corriger dans le masque lorsque cela est demandé. Lorsque les centres ont commencé à noter les initiales du nom de jeune fille par exemple, il faut continuer avec ces initiales pour les visites de suivi.
- Les traitements de fond peuvent être pris par jour, par semaine... sous différentes formes... les items correspondants vont être modifiés pour faciliter la saisie.

Proposition :

- Nom (DCI) : champ libre
- Dose par unité de temps : champ libre à 5 cases
- Unité de dose : menu déroulant avec : ng, µg, mg, g, amp, ml, µl, gel, cp, patch, injection, application, dose
- Nombre d'unité de temps : champ libre à 5 cases
- Unité de temps : menu déroulant avec : jour, semaine, mois, trimestre, semestre, année

- Voie d'administration : menu déroulant avec : per os, IV, IM, intraarticulaire (IA), topique

- A part les ' médicaments autres ' tous doivent être notés en DCI
- Attention aux unités
- Ne pas saisir l'unité, attention à l'orthographe...
- Lorsqu'une donnée autre que biologique est absente ne pas mettre de ' 99999 '.

Lorsque des modifications sont demandées merci de les faire directement dans le masque de saisie.

Il faudra prévoir de geler la base pour les visites d'inclusion : la proposition est de geler la base 9 mois après la saisie du dernier patient inclus.

Validation et rémunération des visites ESPOIR

La validation a été reportée en décembre et porte sur les visites saisies au 26 octobre.

5 items sont obligatoires pour valider les visites :

- Réponse aux données manquantes et incohérences (fichiers renseignés),
- Consentement obtenu par le CRB,
- Indices articulaires renseignés,
- Biothèque réalisée (**ce qui a été reçu par le CRB va être vérifié**),
- Clichés radios reçus par Brest.

Le centre de coordination attend un retour sur les fichiers de données manquantes qui ont été envoyés le 22 novembre. Lorsque les données seront récupérées à la visite de suivi merci de noter **récupérable**, dans le cas contraire noter **irrécupérable** dans la colonne commentaire du fichier. Si vous voulez donner plus de justification merci de le faire dans une colonne voisine. Ces fichiers vont être intégrés à des programmes et ne seront plus examinés manuellement compte tenu du nombre conséquent de visites.

Ces fichiers doivent être renvoyés avant le 23 décembre, aucun retard ne sera possible ;merci de faire un effort en conséquence.

Bilan sur les données manquantes

Certains centres ont un pourcentage élevé de données manquantes car certaines visites ne sont pas totalement saisies ou la recherche des données manquantes n'a pas encore été faite pour ces patients. Ils doivent donc faire un effort pour récupérer les données.

Les principales données manquantes concernent essentiellement les antécédents personnels de psoriasis (ajoutés en cours d'étude), les résultats biologiques en attente et les questions concernant la partie professionnelle.

Globalement ce sont les mêmes données qui sont absentes pour les visites de suivi.

Modifications de la procédure concernant les données manquantes

Les centres auront avec le nouveau masque de saisie un accès direct et immédiat aux données manquantes, les fichiers de données manquantes ne seront plus envoyés mensuellement par le centre de coordination. Un contrôle sera réalisé par le centre de coordination au moment de la validation et de la rémunération des visites tous les 6 mois. Un fichier commenté concernant les données manquantes devra être complété et renvoyé au centre de coordination (voir validation et rémunération des visites ESPOIR).

Bilan sur les suivis et les sorties d'étude

Tous les patients inclus dans l'étude doivent être suivis pendant 24 mois. Après 24 mois seuls les PR et les rhumatismes inclassés sont suivis.

Une différence entre le nombre théorique de patients qui auraient dû être revus et le nombre de patients réellement revus a été observée pour toutes les visites (M6, M12, M18). Cette différence semble s'accroître au fur et à mesure des visites. Il faut souhaiter que ce décalage soit imputable uniquement aux retards de saisie. Les patients doivent être revus à M12, M18, M24... le plus près possible de la date théorique calculée à partir de J0. La date des visites intermédiaires ne doit pas intervenir.

B. Combe va envoyer un mail aux responsables de chaque centre concernant les autres diagnostics et les patients « perdus de vue » puis Hélène Cholvy contactera tous les responsables de centre pour vérifier les informations.

Il faudra également essayer d'évaluer à partir de la base de données le nombre de personnes qui vont sortir à 2 ans.

Il n'est pas possible d'établir une fiche minimum de renseignements à récupérer pour les personnes qui ne viennent plus aux visites mais qui sont suivis à distance par l'intermédiaire de leur rhumatologue traitant. Toutes les informations contenues dans le CRF sont importantes.

Bilan du CRB de Bichat

Un certain nombre de patients doivent être reprélevés pour l'ADN depuis leur inclusion et ne l'ont pas encore été. Joëlle Benessiano doit faire le point pour chaque centre sur les prélèvements ADN (quantité...) et sur la biothèque. Les centres recevront cet inventaire par mail avant la fin de l'année et devront donner des justifications quant à l'absence de prélèvements.

Actuellement, il resterait 86 patients à reprélever pour DNA. Ceci concerne surtout les centres de Bordeaux et La Pitié où aucun reprélevement n'aurait été réalisé. B. Combe fera une lettre à chaque centre clinique puis le centre de coordination vérifiera les retours sur le service de Bichat avec contrôle des inclusions par rapport à l'ADN effectivement stocké.

Certains centres doivent rapidement envoyer au CRB les prélèvements de sérum surtout si ceux-ci sont conservés à -20°C pour des questions de conservation mais aussi pour permettre au CRB d'ordonner tous ces prélèvements.

Bordeaux n'aurait toujours pas adressé de sérum à Bichat (à vérifier par B. Combe)

Pour quelques malades (4 à 5), des numéros ont été attribués mais aucune saisie n'a été réalisée. Des prélèvements auraient été réalisés, ceci va être vérifié par le centre de coordination avec le CRB de Bichat.

Il a été demandé d'utiliser un congélateur à -70° pour garder les sérums. Certains centres (St Antoine, Lille et Cochin) semblent avoir un problème plus ou moins important, mais vont essayer de le résoudre pour pouvoir stocker tous les sérums à -70° avant le transfert sur Bichat. D'autre part, Bordeaux et Amiens ne nous ont pas communiqué leurs disponibilités vis à vis de ce type de congélateur.

Le CRB de Bichat communiquera le nombre d'alicots à J0 pour chaque patient au centre de coordination.

Bilan radiologique

Rappel :

Les centres investigateurs doivent faire figurer la date de consultation ainsi que le numéro de visite sur les étiquettes des clichés radiologiques. La date de consultation permet de connaître

précisément à quel moment ont été effectués les clichés de suivi et le numéro de visite permet un classement plus rapide en limitant les erreurs.

Il est demandé à chacun de bien retranscrire les initiales et les numéros.

Les radios perdues doivent être refaites à partir du duplicata.

Hélène Cholvy va contacter les centres pour lesquels les délais d'envoi des radios dépassent 10 semaines (voir diaporama).

Ici encore, **les difficultés sont à Bordeaux et à la Pitié** chez qui il va être demandé des explications. Après contact avec le centre de Brest, chaque centre clinique va devoir s'expliquer sur ces radio manquantes.

Suivi à 5 ans

Certains patients arrivent en novembre 2004 à 2 ans de suivi ; il faut donc envisager de refaire des CRFs pour les visites ultérieures. Il a été décidé :

- de faire des CRFs avec visite annuelle, à 3 ans, 4 ans et 5 ans, sans duplicate.
- Le modèle des CRFs sera réalisé fin février 2004, sous la responsabilité de M. Dougados. B. Fautrel et F. Guillemin devront lui fournir les éventuelles adaptations sur les auto-questionnaires. Un devis sera demandé à l'imprimeur. Le nombre de classeurs sera commandé en fonction des 200 premiers malades inclus revus à la visite M24 (à calculer en mai).
- De maintenir une sérothèque à 3 ans et à 5 ans (plus d'alicots mais moins remplis, 500µl/alicot) et de demander des clichés radiographiques à 3 ans et 5 ans.

Questions diverses

- ♦ IRM-échographie : aucun point récent n'a été fait et Xavier Mariette refera le point sur l'IRM. Alain Saraux et Bruno Fautrel feront de même pour l'échographie.
- ♦ La newsletter n°11 va partir prochainement (prévue début décembre) et l'édito sera rédigé par Bernard Combe.
- ♦ Le rythme d'envoi des newsletters passera à 2 par an.

Finances

- ♦ Lors d'une réunion financière effectuée en juillet dont les conclusions ont été transmises au comité de pilotage, M. Dougados, J. Benessiano et B. Combe ont pu faire un budget prévisionnel jusqu'à 2010. En moyenne le coût de la cohorte sera de 250 000 € par an :
- pour assurer ce financement, il a été convenu conformément à la convention établie avec MSD, de proposer à MSD de se réengager pour une période supplémentaire de 2 ans. MSD a accepté, cela a été annoncé officiellement par Isabelle Logeart lors de la réunion. Un nouveau contrat sera rédigé et signé prochainement entre MSD et la Société Française de Rhumatologie, pour un montant de 100 000 € par an avec étalement de ce financement de novembre 2005 à novembre 2007 ; 20 000 €/ an supplémentaires pourraient être alloués par MSD pour des bourses de recherche Espoir.
- Le laboratoire Abbott a accepté également de reproduire son soutien à la cohorte ESPOIR, à raison de 50 000 € par an. Un contrat pour une période de 2 ans sera également établi.
- Il reste environ 100 000 € supplémentaire à trouver par an. Comme discuté au mois de juin dernier, il a été décidé de se tourner vers des partenaires en dehors de l'industrie pharmaceutique. Une demande a été faite à l'INSERM et est en cours de discussion. Elle pourrait s'intégrer dans le cadre du PROA. Parallèlement, il est demandé d'obtenir un soutien de la part de la Société Française de Rhumatologie, promoteur de l'étude, en lui demandant de s'engager pour un financement minime mais à long terme de 150 000 € par an. La même demande va être faite auprès de l'Association de Recherche sur la Polyarthrite, partenaire

de la cohorte ESPOIR également. D'autres demandes vont être faites et il est évoqué la possibilité de demander à EDF-GDF (B. Fautrel doit s'en charger)

- Il a été proposé également, de demander à tous les utilisateurs de la base de données cliniques ou biologiques, de participer au financement de la cohorte ESPOIR :
 - Il sera demandé à JP Daurès d'évaluer le coût de la mise à disposition de la base informatique
 - J. Benessiano a communiqué après la réunion, le coût minimal de mise à disposition d'échantillons de sérums ou d'ADN et comportant le temps de technicien et le matériel d'alicotage. Pour le sérum : 0.4 euro par alicot (250 µl) ; pour l'ADN : 1,5 €/alicot ; Il faut ajouter le transport en carboglasse
 - On pourrait considérer que le demandeur faisant partie de la cohorte ESPOIR (centre clinique et comité de pilotage) paierait un coût minimal de fonctionnement (ou juste le matériel ?) Pour les demandeurs externes, un coût devra être fixé pour chaque alicot (x5 ? x10 ?) si possible à définir à la prochaine réunion du mois de juin.

LA PROCHAINE REUNION ESPOIR AURA LIEU LE

VENDREDI 17 JUIN 2005 9H30- 17H

N. Rincheval

B. Combe