

COHORTE ESPOIR

Compte rendu de la Réunion du Conseil Scientifique Le 27 juin 2003 dans les locaux de MSD - Paris

Etaient présents à la réunion : J. Benessiano (CRB Bichat), F. Berenbaum (St Antoine), P. Boumier (Amiens), A. Cantagrel (Toulouse), B. Combe et N. Rincheval (Montpellier), R.M. Flipo (Lille), P. Goupille (Tours), G. Hayem (Bichat), Zerkak Djamila et M. Dougados (Cochin), B. Fautrel (Pitié), X. Mariette (Bicêtre), X. Le Loët et O. Vittecoq (Rouen), A. Saraux (Brest), C. Sordet (Strasbourg), F. Etchepare, P. Ravaut, F. Guillemin et I. Logeart (MSD).

1 - Programme FMC

F. Guillemin rappelle la méthodologie pour l'organisation du programme de FMC, ancillaire de la cohorte ESPOIR. L'objectif de cette FMC est de sensibiliser les médecins généralistes dans la prise en charge précoce de la polyarthrite rhumatoïde et au référencement précoce chez les spécialistes. Le tirage au sort a eu lieu. Les 5 centres retenus pour la 1^{ère} vague sont Lille, Strasbourg, Tours, Brest et Montpellier. Les réunions avec les rhumatologues des centres concernés auront lieu avant le 14 juillet ou tout début septembre. Les rhumatologues libéraux devront effectuer au moins une réunion avec les généralistes avant la fin du mois d'octobre. Ces réunions pourront ensuite être rééditées avec d'autres groupes de généralistes, l'objectif étant de toucher le plus grand nombre possible de médecins. Ces réunions de FMC s'effectuent en partenariat avec la visite médicale de MSD. Le diaporama a été présenté et est disponible sous forme de CD, mis à la disposition dans un 1^{er} temps de chaque rhumatologue responsable régional, puis secondairement par la visite médicale de MSD, des rhumatologues au moment de leur FMC.

Le 2^{ème} groupe comprend Rouen, Bordeaux, Amiens, Toulouse et Paris-Cochin (site tiré au sort pour Paris). Les réunions avec les généralistes auront lieu en mars-avril 2004.

2-Bilan sur les inclusions

Au 15 juin, 215 patients ont été inclus dans la cohorte ESPOIR au lieu des 285 théoriques (3 patients /centre /mois). La courbe d'inclusion est donc en-dessous la courbe théorique, mais actuellement tout à fait parallèle et si le rythme se maintient, les 800 patients devraient être inclus d'ici fin 2004. Il a été demandé aux centres ayant un déficit net en inclusions (Bichat, Kremlin-Bicêtre, Amiens, Bordeaux) d'essayer d'en trouver les raisons et proposer des solutions. Pour Paris, il a été envisagé certains regroupements ; par exemple, il a été suggéré à Bichat, de contacter Lariboisière pour essayer de faire un centre commun, d'autant que Frédéric Lioté a contacté la cohorte ESPOIR pour proposer des projets scientifiques. Il est également envisagé de contacter Xavier Chevalier (X. Mariette), MC Boissier (F. Berenbaum) et M. Breban (M. Dougados) pour leur suggérer leur participation.

Le recrutement bordelais paraît insuffisant compte-tenu du bassin d'attraction et C. Dumoulin a fait part de nouveaux contacts avec les rhumatologues libéraux afin de dynamiser le recrutement local.

Lors de la prochaine réunion, il sera présenté le détail des inclusions et des scrennés par mois et par centre.

La newsletter n°4 sera adressée avant le 14 juillet à tous les rhumatologues ayant des intérêts à l'étude. Un nouveau bilan sur les inclusions ne sera réalisé qu'à la fin du mois d'août compte-tenu de la période des vacances.

Les **biopsies synoviales** sont très nettement insuffisantes pour l'ensemble de la cohorte et tous les centres ont été incités à sensibiliser leurs investigateurs à la réalisation de la biopsie. Il s'agit d'une occasion unique d'obtenir ce type de prélèvements.

A ce propos, B. Combe fait part d'un courrier de M. Breban souhaitant recueillir rapidement les prélèvements synoviaux afin d'extraire au plus tôt l'ARN. En effet, il n'y a aucune garantie que la congélation cellulaire permette à terme de garantir la qualité de l'ARN. Le conseil scientifique est d'accord sur le principe à condition :

- que M. Breban et G. Chiochia s'engagent à mettre à disposition l'ARN extrait pour tous projets scientifiques concernant la cohorte
- qu'ils s'engagent à utiliser une technique telle que la technique d'amplification permettant d'obtenir une extraction optimale.
- Que soit précisé pour chaque prélèvement, le volume et le rendement obtenu
- De ne pas demander de financement au comité de pilotage de la cohorte pour l'extraction de l'ARN
- D'établir un contrat avec le comité de pilotage, moyennant quoi, M. Breban et G. Chiochia pourront demander une rétribution pour tout échantillon d'ARN mis à disposition pour un projet scientifique.

Le bilan sur le nombre de liquides synoviaux sera présenté par le centre de coordination à la prochaine réunion.

Il est prévu de maintenir une centralisation sur Bichat des prélèvements cellulaires. Il sera demandé à M. Breban s'il souhaite disposer des prélèvements sanguins et des liquides synoviaux.

3-Problèmes observés au niveau du centre de coordination

Le **non respect de l'envoi des bases de données** entraîne un problème de gestion des bases (au niveau des données manquantes) et un non respect de la procédure de sauvegarde.

De plus, les retards de saisie et l'absence des dates d'envoi dans le masque des radios à Brest rendent très difficile le contrôle du bon acheminement des clichés.

On rappelle que l'ensemble du masque de saisie doit être envoyés toutes les semaines au centre de coordination.

Les **données manquantes**. Pour distinguer (et uniquement dans ce but) les données biologiques non faites, des données biologiques en attente le centre coordonnateur a demandé un remplissage avec des 99999 ou des NF en fonction de la définition du champ de remplissage. Une liste de données manquantes précisant la clé patient, l'item manquant et la localisation dans le masque est envoyée à chaque centre. La relance pour les données manquantes est réalisée tous les mois et les centres disposent de ce même délai pour compléter ou corriger les champs. Une explication doit être fournie uniquement pour les items ne pouvant être récupérés. Les visites ne seront pas validées tant que les données manquantes ne seront pas renseignées (date d'envoi des radios, envoi du consentement signé au CRB, biologie). Ces renseignements conditionneront la rémunération des centres.

Le pourcentage des données manquantes n'est pas très élevé, néanmoins les retards de saisies constatées dans certains centres rendent difficiles cette analyse, de même qu'il est difficile d'évaluer actuellement la qualité des données manquantes. **Il est donc demandé expressément à tous les centres de faire un effort important pour saisir les données en temps réel et les adresser rapidement au centre de coordination.**

Une fiche Excel va être adressée à chaque responsable de centre pour valider pour chaque patient les items fondamentaux, comme la date de consultation, la date de saisie, la date d'envoi des radiographies, la date de réalisation des données biologiques, la date d'envoi des données manquantes et la date de réponse sur les données manquantes. Un récapitulatif des problèmes rencontrés sur le remplissage du masque de saisie, les données manquantes et les incohérences va être envoyé à toutes les personnes s'occupant de la saisie.

Concernant les données médico-économiques, il est retenu que les visites correspondant à la cohorte ESPOIR doivent être comptabilisées.

Lors de la prochaine réunion, le centre de coordination présentera des **statistiques de résultats**.

Le centre de coordination adressera à tout le monde la dernière version du protocole intégrant l'amendement sur les corticoïdes, ainsi que la dernière version de fiche de pré-inclusion corrigée.

4- Le centre de coordination radiographique

Là aussi des dysfonctionnements apparaissent. Il manque régulièrement les renseignements sur les étiquettes radios tels les initiales des patients. Un certain nombre de radiographies n'ont pas été envoyées au centre de coordination de Brest. Il est prévu que tous les 15 du mois, A. Saraux envoie un fichier contenant toutes les radios reçues. Tous les 30 du mois, le centre coordinateur enverra un bilan des clichés qui devraient être arrivés.

Il est demandé que chaque centre prévienne par **e-mail**, A. Saraux et le centre de coordination au moment de l'envoi des radio, afin d'éviter d'éventuelles pertes.

5- Les centre de ressources biologiques

JF Eliaou retire sa participation de la cohorte dès la fin Août en raison de problèmes logistiques et financiers (la technicienne qu'il avait embauché a décidé de partir en raison d'une charge de travail trop importante ; l'INSERM ne règle pas les factures en temps voulu entraînant des problèmes de fonctionnement importants).

Après concertation au cours des semaines précédentes entre JF Eliaou, J Benessiano et B. Combe, il a été décidé que toute la biothèque serait centralisée à l'hôpital Bichat et sous la responsabilité de J. Benessiano.

Le transfert des prélèvements disponibles à Montpellier sera réalisé ultérieurement et les centres seront avertis du transfert effectif des envois pour septembre ou début octobre.

J. Benessiano a proposé de réaliser le duplicata de la biothèque sur l'Hôpital Bichat. Enfin, la demande pour assurer la charge de la biothèque, d'augmenter d'1/2 technicien, (ce qui porte au total à 1.5 technicien)... Le conseil scientifique D'ESPOIR accepte cette demande qui coûtera environ 20 000 euros TTC pour un an. A noter que l'on récupèrera certainement du financement qui devait être dédié à Montpellier pour du matériel informatique ou des congélateurs.

De même que pour les radios, de nombreuses erreurs ont été relevées au niveau de l'envoi des documents et de leur étiquetage. Il faut savoir qu'un **consentement** qui n'est pas joint ou non signé, c'est un patient qui risque de sortir de l'étude.

Pour les **tubes EDTA qui arrivent coagulés**, il suffirait d'agiter suffisamment les tubes au moment du prélèvement.

Pour une question d'organisation il a été demandé aux centres de commander les kits des visites de suivi un mois à l'avance. J. Benessiano demande à chaque centre que la personne qui a envoyé le tube soit clairement identifiée sur la fiche afin qu'on puisse la recontacter en cas de problème.

6- Finances

M. Dougados présente les finances de GERCER qui gère la cohorte ESPOIR. Compte-tenu du recrutement un peu plus long que prévu, le financement de MSD a été étalé sur le temps et le financement d'ABBOTT n'est toujours pas parvenu. Les dépenses sont pour le moment conformes aux prévisions. Il semble qu'il faille envisager une augmentation du budget pour les centres biologiques. Les dépenses paraissent relativement claires jusqu'à la fin des inclusions (a priori fin 2004). Il est demandé à J. Benessiano d'essayer de faire une estimation des besoins à partir de l'année 2005.

Un certain nombre de centres n'ont pas demandé leur budget d'ouverture.

Pour obtenir le financement complémentaire au fur et à mesure des inclusions qui devait intervenir tous les 6 mois, il a été décidé que celui-ci n'interviendrait que sous 4 conditions :

- 1- le centre de coordination a obtenu des réponses aux données manquantes
- 2- le consentement du malade a été obtenu
- 3- les indices articulaires ont été renseignés
- 4- la biothèque a été réalisée.

Il est demandé aux centres de faire un effort pour renseigner les données manquantes rapidement (courant du mois de juillet). Le prochain paiement interviendra au 1^{er} septembre. Pour ceux qui n'auront pas renseigné pour cette date, le prochain paiement ne pourra intervenir que 6 mois plus tard.

7- Questions diverses

- 1- Déviation au protocole pour le patient 018 observé dans le centre de Lille : ce patient a eu une corticothérapie 7 jours avant l'inclusion. Il a été décidé d'exclure ce patient, sauf s'il était réincluable avec nouveau bilan conformément au protocole.
- 2- Il semble que les urines qui avaient été demandées ne soient pas gardées systématiquement dans les centres. Il est demandé de le faire pour chaque patient. Les urines doivent être congelées dans chaque centre.

8-Echographie et IRM

Echographie

F. Etchepare (Paris) propose le protocole échographie réalisé en coopération avec C. Cyteval (Montpellier) . Le protocole général est accepté par le conseil scientifique. Il est néanmoins demandé à F. Etchepare de :

- préciser les centres qui y participent
- d'envisager une réunion de formation pour l'ensemble des centres
- de contacter les groupes internationaux qui seront constitués notamment au sein de l'EULAR pour présenter les facteurs d'évaluation, afin d'essayer d'avoir des critères communs qui puissent être retenus sur le plan international.

IRM

A la demande du Comité de Pilotage, plusieurs radiologues proches des centres cliniques ont proposé un protocole (Montpellier, Toulouse, Bordeaux, Lille, Kremlin-Bicêtre). Le Conseil Scientifique propose que chaque centre soit libre de participer. Cochin, Tours et Amiens pourraient l'être. Ils le feront savoir rapidement. Il sera proposé à un de nos collègues radiologues de venir à la prochaine réunion de la cohorte ESPOIR.

La prochaine réunion scientifique de la cohorte ESPOIR est prévue le vendredi 14 novembre dans les locaux de MSD.

B. Combe

N. Rincheval