

COHORTE ESPOIR

Compte rendu de la Réunion du Conseil Scientifique Le 28 novembre 2003 dans les locaux de MSD - Paris

Etaients présents à la réunion : J. Benessiano (CRB Bichat), A. Cantagrel (Toulouse), B. Combe et N. Rincheval (Montpellier), V. Devauchelle (Brest), M. Dougados (Cochin), B. Fautrel (Pitié), R.M. Flipo (Lille), P. Goupille (Tours), F. Guillemin (Nancy), G. Hayem (Bichat), I. Logeart (MSD), X. Mariette (Bicêtre), P. Ravaud (Paris), E. Ravet (Strasbourg), M. Rosiere (St Antoine), V. Simon (Paris Lariboisière), M. Soubrier (Paris Cochin), C. Sordet, O. Vittecoq (Rouen).

1- Bilan sur les inclusions

Au 24 novembre, 376 patients sont inclus dans la cohorte au lieu de 482 en théorie (3 patients /centre /mois). Depuis le lancement de la cohorte le déficit de patient reste globalement constant si on enlève le déficit d'inclusions dû à la période estivale. Il a été observé que tous les centres incluait régulièrement.

Il a été demandé au centre de coordination d'écrire des procédures pour la vérification du bon suivi des patients de façon à limiter les perdus de vues. Une procédure d'alerte automatique par mail, en cas de non saisie d'une visite de suivi sera envisagée. De plus, le centre de coordination doit vérifier que les dossiers soient bien saisis dans l'ordre d'inclusion. Le centre de coordination proposera avant le 15 Janvier 2005 des procédures écrites de suivi concernant le patient, ses données cliniques de base, ses radiographies, sa biothèque.

Les fichiers de données du centre de coordination, du centre radio et du centre biologique seront recoupsés tous les mois (le 15 de chaque mois). Il a été envisagé également de demander aux centres cliniques d'envoyer tous les mois par email, le fichier contenant la liste des patients avec les dates de visites réelles (M0, M6, M12) en fonction de la fiche Excel déjà transmise, afin de mieux évaluer l'adéquation entre les visites réelles et les saisies et limiter autant que possible la perte d'information. Cette mesure sera mise en place seulement si les procédures informatiques de contrôle apparaissent insuffisantes.

Suite aux discussions du conseil scientifique de juin 2003, il y a eu un rapprochement entre le centre Bichat et le centre Lariboisière pour inclure des malades en commun. Une lettre d'O. Meyer en atteste. Les malades pourront être vus à la fois dans ces hôpitaux mais un centre unique avec une saisie sur Bichat reste maintenue.

La newsletter n°6 va partir prochainement (avant le 11 décembre).

2- Premiers résultats sur les 312 patients saisis

Voir le diaporama ci-joint.

Quand la CRP est négative, mettre la valeur à laquelle la CRP est inférieure et non 0 (par exemple si la $CRP < 7$, il faut mettre 6).

Pour la prochaine réunion regarder le nombre de patients répondant aux critères ACR et combien de patients ont eu une ponction de liquide synovial et une biopsie. Chaque centre doit vérifier dans le diaporama que les seuils ainsi que les techniques utilisés pour les antiCCP ou antikératines et pour le facteur rhumatoïde sont corrects.

3- Bilan sur les données manquantes

La recherche des items manquants a été efficace puisque le pourcentage de données manquantes a diminué pour tous les centres. On note un nombre important de données manquantes sur le DAS28, en particulier, lié à des données manquantes sur la VS. Il est instamment demandé aux différents centres de rechercher et renseigner ces données (VS, CRP.....) qui sont fondamentales. Pour limiter les recherches inutiles de données manquantes, il est demandé également aux centres de renseigner au maximum, toutes les cases présentes car une case vide sera retournée inévitablement en donnée manquante ; étant donné le nombre de données et le nombre de patients, il n'est pas possible d'effectuer des vérifications manuelles.

Nous vous rappelons qu'il est demandé d'adresser au centre de coordination, le fichier de données informatique toutes les semaines (sauf cas particuliers : vacances...).

4- Problèmes observés au niveau du centre de coordination

- ◆ Le non respect de l'envoi des bases entraîne toujours un problème de gestion des bases et un non respect de la procédure de sauvegarde. Certains centres doivent faire un effort pour être plus réguliers.
- ◆ Le masque de saisie va être modifié : les items biologiques vont être bloqués pour autoriser seulement le remplissage avec du numérique. Il a été constaté que la recherche d'antécédents de psoriasis personnel ne figurait pas dans le cahier d'observations de manière claire. Il a été décidé de le rajouter après la recherche des antécédents familiaux dans le masque de saisie.
- ◆ Pour les anti-CCP, il est décidé de ne pas inscrire la valeur réelle observée, mais simplement les valeurs 0 ou 1 selon que le résultat est négatif (0) ou positif (1).
- ◆ Le centre de Bordeaux paraît en difficulté : non représentation à la réunion, problèmes de saisie, de sérum, de radio non envoyées et taux de données manquantes nettement supérieur aux autres centres. Il est demandé à B. Combe d'adresser une lettre à T. Schaeverbecke. *(depuis la réunion les radiographies auraient été envoyées à brest)*

5- Amendement des critères d'inclusion à mi-parcours

Les critères d'inclusion étant très stricts au niveau de la corticothérapie, les formes les plus sévères de Polyarthrite Rhumatoïde seraient exclues de la cohorte ESPOIR.

La possibilité de créer une cohorte parallèle à ESPOIR où seraient incluses les formes les plus sévères a été évoquée.

Cependant, considérant le bon fonctionnement du recrutement avec les rhumatologues libéraux et la difficulté de présentation des critères d'inclusion dans les publications futures (où il semblerait difficile de justifier un tel changement à mi-recrutement), aucun changement n'a finalement été envisagé.

6- Prélèvements biologiques et transports biologiques

a/J. Benessiano, qui a repris l'intégralité de la biothèque depuis la mi-septembre, nous a fait ses propositions quant au traitement des tubes de sang adressés au jour le jour. Aucune justification n'apparaissant pour continuer d'extraire l'ARN sanguin (absence de protocole scientifique et absence de candidat à l'extraction immédiate de l'ARN), il est décidé de ne plus congeler de cellules sur les malades à venir, à MO et de n'extraire sur les tubes EDTA, que de l'ADN. J. Benessiano propose que cette extraction soit faite sur sang total et non pas après séparation cellulaire. Après discussion, cette solution est approuvée à l'unanimité. Si un centre souhaite utiliser l'ARN sanguin, il devra apporter la preuve qu'il existe réellement un projet scientifique et prendre en charge les surcoûts occasionnés.

Il est proposé d'extraire l'ARN sur 5 échantillons actuellement congelés à Montpellier, pour vérifier sa qualité. L'ARN sanguin sera poursuivi dans les centres seulement s'il y a des prélèvements synoviaux. J. Benessiano se renseigne pour l'utilisation de kits systématiques dans ce cas.

b/ADN

Tubes EDTA : Les centres pour lesquels les prélèvements sur tubes EDTA sont arrivés cassés ou coagulés doivent prélever 2 tubes à la visite M6 (soit 15 ml de sang). Trois centres, Lille, Brest et Tours, n'ont pas reprélevé les 2 tubes EDTA comme cela leur avait été demandé.

La quantité d'ADN pour les 300 premiers malades va être vérifiée et si cette quantité paraît insuffisante, il sera demandé aux centres de reprélever aux visites de suivi. L'ADN paraît en effet, une donnée fondamentale dans cette cohorte.

c/ le transfert des prélèvements synoviaux sur le laboratoire INSERM de Cochin devra être effectué après signature d'une convention, en décembre ou au plus tard en janvier 2004. Comme convenu, lors du précédent conseil scientifique. Il a par ailleurs été décidé que dès épuisement des stocks de trizol, celui-ci serait remplacé par du RNAlater qui est un produit permettant des extractions d'ARN de meilleure qualité.

d/ Il faut solliciter les centres parisiens pour que les prélèvements soient transportés jusqu'au CRB de Bichat avec l'APHP. Le transport sera plus rapide et moins cher.

7-Point sur les radios

Les centres doivent faire attention au niveau de la retranscription des initiales sur les clichés radios, car de nombreuses discordances sont observées entre les masques de saisie et le fichier radio envoyé tous les 15 du mois.

8-Echographie IRM

- ◆ Plusieurs centres participent au protocole Echographie, coordonné par F. Etchepare et C. Cyteval.
- ◆ Concernant l'IRM, plusieurs centres participent actuellement. X. Mariette verra pour coordonner ceci et nous faire un bilan précis lors du prochain congrès scientifique.

9- Bilan financier

- ◆ Une discussion est engagée pour souligner l'importance du partenariat avec MSD, sans qui la cohorte ESPOIR n'aurait jamais vu le jour. Les intervenants s'accordent sur la nécessité de valoriser ce partenariat avec MSD, d'autant qu'une reconduction du contrat sera à l'ordre du jour pour 2005.
- ◆ Il sera indispensable d'effectuer des prévisions budgétaires pour les 2 années à venir puisque le financement actuel s'étend jusqu'à mi-2005 environ.
- ◆ M. Dougados insiste sur la nécessité d'intégrer au bilan actuel, le financement de l'INSERM et il s'accordera sur ce point avec J. Benessiano. Il leur est demandé de nous adresser une estimation des coûts à prévoir pour les 5 prochaines années ,d'ici Mai 2004
- ◆ Au cours des 6 mois à venir, parallèlement aux prévisions budgétaires, il va falloir réenvisager des soutiens financiers en commençant bien sûr par MSD.
Le partenariat avec ABBOTT devrait également se poursuivre. B. Combe vient d'avoir un entretien avec G. Goldfard qui lui a assuré du souhait d'ABBOTT de maintenir le partenariat avec ESPOIR en commençant par un second versement de 50 000 € HT.
- ◆ Il est décidé de ne pas faire appel pour le moment à d'autres partenaires privés, mais de rechercher des partenariats institutionnels, en répondant tout d'abord à l'appel d'offres « Cohorte » de l'INSERM pour le 24/12/03 et en envisageant de répondre au prochain PHRC en fonction de l'appel d'offres (A. Cantagrel nous tiendra informé).

10- Programme FMC

Le programme FMC ESPOIR va redémarrer à partir du début de l'année 2004. MSD propose d'organiser 75 réunions de FMC dans les différentes régions. 5 de ces réunions seront réalisées avec des rhumatologues du 2^{ème} groupe qui n'en ont pas encore eues. Elles pourraient intervenir de février à avril. 70 réunions seront réalisées avec des médecins généralistes, toujours en 2 groupes de 5 régions. Le 1^{er} groupe organisera 7 réunions par région de février à avril et le 2^{ème} groupe interviendra avec les médecins généralistes de mai à juillet. F. Guillemin reverra avec I. Logeart l'organisation pratique de ces FMC.

11- Conseil scientifique

Etant donné le nombre de sujets débattus, il n'a pas pu être tenu de réel conseil scientifique. Seul le problème des auteurships a été abordé et il a été décidé :

le nom d'« ESPOIR » devra figurer dans le titre ou sous-titre des futures publications ainsi que les noms en tant que co-auteurs de 2 des membres de la cohorte ESPOIR (dont 1 membre du comité de pilotage au moins).

12- Etude Guépard (Guérir la polyarthrite débutante)

M. Soubrier présente l'étude GUEPARD qui est une étude prospective randomisée contrôlée (80 patients) sans placebo pour juger de l'efficacité d'une association methotrexate/adalimumab dans les polyarthrites rhumatoïdes récentes. Le protocole et les critères d'inclusion/exclusion sont discutés. M. Soubrier fera circuler le protocole finalisé.

13-Questions diverses

Des CRF devront être commandés pour les visites de suivi à partir de la 3^{ème} année. Il sera souhaitable de prendre une décision sur ces nouveaux CRF pour la prochaine réunion au mois de mai.

Il est demandé à M Dougados , B Fautrel et F Guillemin de se concerter de manière à ce que les CRF des 3 èmes aux 9èmes années de suivi soit disponibles en Janvier 2005.

La prochaine réunion devrait être prévue sur une journée complète afin de laisser suffisamment de temps pour une discussion scientifique.

La date retenue est le 18 juin 2004, de 9H30 à 17H00 dans les locaux du laboratoire MSD.

Bernard Combe et Nathalie Rincheval