



COHORTE ESPOIR
COMPTE-RENDU DE LA REUNION DE FONCTIONNEMENT
DU 7 JANVIER 2022 - VISIOCONFERENCE ZOOM

Etaients présents :

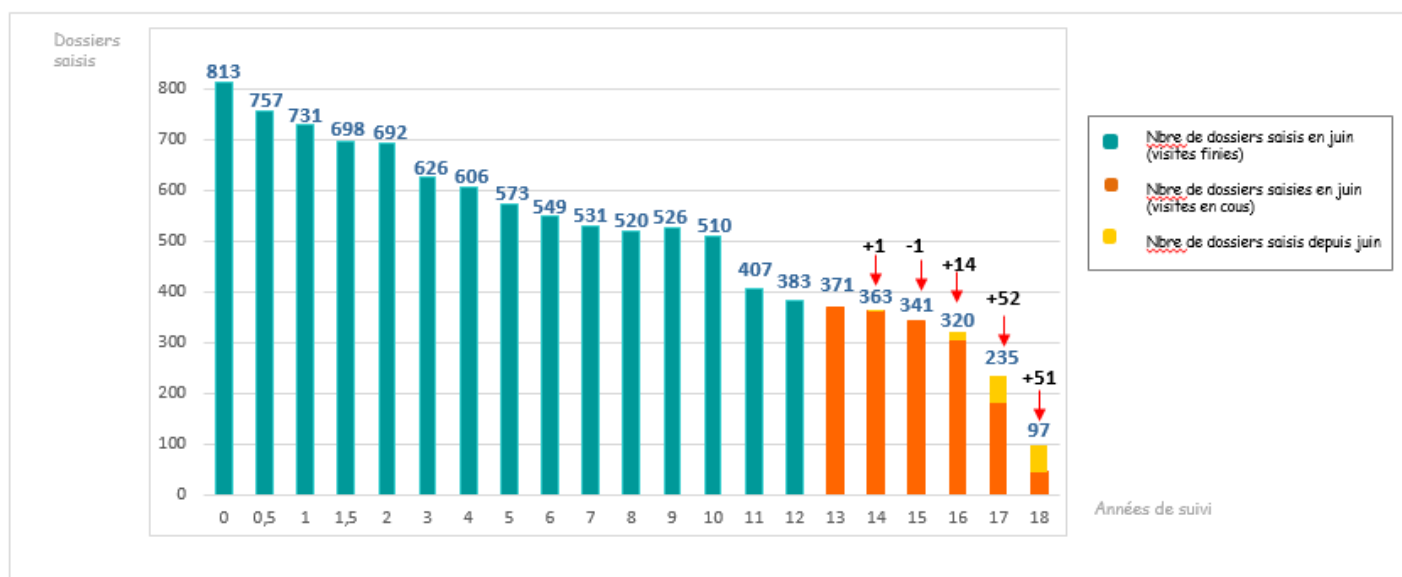
J. Landrin (Bordeaux), A. Saraux (Brest), G. Meulin (Lille), L. Gossec et B. Fautrel (Pitié), C. Le Boulout et M. Dougados (Cochin), A. Mamoune et X. Mariette (Bicêtre), H. Zylberman-Yona (Bichat), L. Gutteriez et O. Vittecoq (Rouen), Y. Gong (Strasbourg), A. Constantin (Toulouse), F. Guillemain (Nancy), C. Gaujoux-Viala (Nîmes), O. Kafif (CRB Bichat), Q. Boyer (Fresenius-Kabi), C. Lukas, B. Combe et N. Rincheval (Montpellier).

En quelques chiffres

L'état des lieux a été effectué au 25 novembre 2021. Le graphique représente le nombre de dossiers saisis par visite. En vert, il s'agit des visites gelées (effectif fixe) et en orange les visites non encore gelées et dont certaines sont toujours en cours.

Les futures visites gelées 13, 14 et 15 ans comptent respectivement 371 visites (soit 46% des patients initialement inclus), 363 visites (soit 45% des patients initialement inclus) et 341 visites saisis (soit 42% des patients initialement inclus).

En ce qui concerne le suivi toujours en cours : 320 visites à 16 ans, 235 visites à 17 ans (soit 52 visites de plus qu'en juin et 97 visites 18 ans (soit 51 visites de plus qu'en juin) récemment réalisées sont actuellement saisis dans la base.



Patients non suivis

A ce jour, 42% des patients poursuivent leur suivi. 51 patients sont sortis de la cohorte pour cause de décès, les 13 autres patients décédés étaient sortis pour des raisons autres et sont décédés par la suite. Ces patients sont matérialisés par des étoiles sur le diaporama. Nous comptabilisons un décès supplémentaire pour motif non connu.

On comptait 58 perdus de vue, 241 refus de venir aux consultations (déménagements, raisons personnelles, santé, refus de consentement n°2), 1 retrait de consentement et 119 autres diagnostics.

Les diagnostics autres ont été longuement discuté lors de la réunion. Le cas du diagnostic autre nouvellement sorti d'ESPOIR et suivi jusqu'alors par le centre de La Pitié doit être revu. Le centre de coordination doit transmettre un tableau avec le diagnostic autre que PR, la date de diagnostic ainsi que le statut répondeur/non répondeur aux critères ACR EULAR 2010. Ce tableau doit être fait en global ainsi que par centre. Par la suite, un questionnaire relativement simple pourra être élaboré et transmis aux centres pour rediscuter de ces diagnostics autres.

IL EST IMPORTANT DE CONSERVER LES PATIENTS TOUJOURS SUIVIS.

Gel des visites 13-14-15 ans

Les monitorings pour les futures visites gelées, à savoir 13, 14 et 15 ans vont se poursuivre en ce début d'année sous forme de compte-rendu adressé au centre. Les traitements de fond ont entièrement été corrigés en longitudinal et la moitié des corrections sur les séquences thérapeutiques sont faites. Les listings des données manquantes et des incohérences sont prêts. Il reste encore quelques points à contrôler et à ensuite préparer le compte-rendu de chaque centre (deux comptes rendus partiels ont été envoyés à deux centres).

Un retour rapide devra être fait sur les corrections.

Le travail sur ces trois visites étant conséquent, le gel des visites ne devrait être disponible que dans le deuxième semestre 2022.

Problèmes avec les centres

Quelques règles ont été rappelées :

- **L'envoi régulier des bases** (au moins tous les 15 jours) qui n'est pas toujours effectué. Si vous ne recevez pas d'accusé de réception c'est que la base n'a pas été reçue par le centre de coordination.

Le 13 janvier une personne de l'équipe SANOIA viendra installer la sauvegarde sur le poste de N. Rincheval et un lien de dépôt permanent pour les bases sera créé (https://rhumatologie-asso.netexplorer.pro/ul/4FVRIcuwv7V_tACCKRyE2mWOQFBpsr) ce qui facilitera l'envoi des bases. Il suffira au centre de cliquer sur lien et de déposer la base directement dans le dossier. Un test avait été effectué au préalable avec le centre de Lille.

- **Les consignes de saisie ne sont pas toujours respectées** (DCI, posologies....) ainsi que la justification des données manquantes. Un outil très pratique a été directement inséré dans la

base et vous permet de savoir après la saisie d'une visite quelles sont les données manquantes. Vous pouvez également les imprimer. Ce programme vous permet également de justifier l'ensemble des données manquantes de la base. Les '99999', les 'ND', les 'UK', les 'ne sait pas' ... ne sont donc pas admis car ils rendent la gestion de la base très compliquée. Ce programme est identifié sur la diapo 10 par une étoile rouge.

- Le centre de coordination demande un retour rapide des queries. Au besoin, une aide téléphonique aux corrections peut être envisagée si cela est nécessaire. Un temps raccourci de retour de corrections permettrait de respecter les dates prévues de gel.

- Tous les centres ont une base nommée 'ESPOIR CENTRE'. Merci de ne pas renommer ces bases car les programmes SAS utilisés prennent en compte le nom initial de la base. Vous pouvez renommer le ZIP si vous le souhaitez mais pas la base ACCESS qui se trouve à l'intérieur.

- **Il est important de ne conserver sur vos postes qu'une seule copie de la base.** Vous risquez de perdre des saisies et des corrections. Dans tous les cas le centre de coordination effectue des sauvegardes suite à vos envois, donc il n'est pas utile pour vous de prévoir des sauvegardes localement.

Centre d'archivage radio / lecture radio 12 ans

354 lots de radios sont archivés à Brest pour la visite des 12 ans (des radios des cervicales sont réalisées en plus en plus des radios classiques ESPOIR à cette visite).

305 lots de radios sont présents à Brest pour la visite 15 ans. Il semblerait que toutes les radios n'aient pas encore été envoyées (le stock de radios représente 89.4% des visites saisies).

Les centres retardataires doivent donc envoyer rapidement leurs radios au CIC de Brest surtout s'ils sont encore en possession de radios 15 ans.

Les prochaines radios sont prévues à 20 ans.

Les clichés sont à adresser à Anne-Sophie AUTRET (anne-sophie.autret@chu-brest.fr) au CIC de Brest en joignant obligatoirement la feuille de route prévue à cet effet.

La lecture des clichés du rachis en flexion a été faite. L'équipe a rencontré des difficultés quant au format des images et à l'absence de mesure sur les clichés. Une nouvelle méthode de mesure a été élaborée avec des rapports de distance. Cette méthodologie va être publiée.

4.6% des patients présentent une luxation altoïdo-axoïdienne, ce qui est peu. Peu de signes associés sont également liés à ces luxations. Un article a également été écrit sur les résultats.

Centres de ressources biologiques (Bichat)

SÉRUMS

52 sérums supplémentaires ont été récupérés depuis janvier 2021. Le CRB demande aux centres de rapatrier le reste des sérums 15 ans (e-mail envoyé le 07/01/2021 aux centres après la réunion). A l'inclusion il reste en moyenne 23 aliquots de sérum par patient.

A ce jour, le CRB a réceptionné les sérums de 425 patients pour la visite 10 ans et de 237 patients pour la visite 15 ans.

Pensez à effectuer des envois de sérums réguliers pour des raisons de sécurité.

URINES

Les stocks d'urines ont été détruits à M6, M12 et M18. Il reste donc 609 patients à l'inclusion avec en moyenne 20 aliquots par patient et 631 patients à 2 ans avec en moyenne 20 aliquots par patient.

ADN

Il reste en moyenne 420 μg pour 791 patients (2 aliquots /patient).

- Patients qui n'ont jamais eu d'ADN : 03/023, 09/006, 13/004, 13/030. Pour ces patients un nouveau prélèvement n'est pas envisageable car ils sont tous sortis d'étude.
- Patients n'ayant plus d'ADN en banque : 02/001, 02/002, 02/003, 10/001, 11/025, 13/023, 14/019, 14/027. *Seul le patient 14/019, toujours suivi, pourrait être reprélevé pour l'ADN.*
- Patients ayant moins de 20 μg d'ADN : 01/005, 01/011, 05/013, 08/016, 08/017, 12/016. *Seul le patient 05/013 peut éventuellement être reprélevé pour l'ADN (rempli pour l'instant des questionnaires à distance).*

Les centres concernés par un nouveau prélèvement ont été précédemment informés.

Courriers ESPOIR

- Lettres aux patients

La lettre n°24 a été transmise aux centres le 03/12/2021. Elle a été écrite par N. Rincheval sur l'état d'avancement du projet ESPOIR / SNDS et sur l'appariement sur le numéro de sécurité sociale (NIR).

La lettre n°25 sera écrite par N. Rincheval pour poursuivre l'information sur l'étude ESPOIR/ SNDS auprès des patients et la transmission de la lettre de non opposition au projet.

B. Fautrel a proposé de faire écrire les patients comme cela a été fait par le passé ainsi que les associations de patients (ANDAR...).

Ces lettres sont mises en ligne au fur et à mesure sur le site de la cohorte ESPOIR.

Site internet <http://lacohorteespoir.fr...>

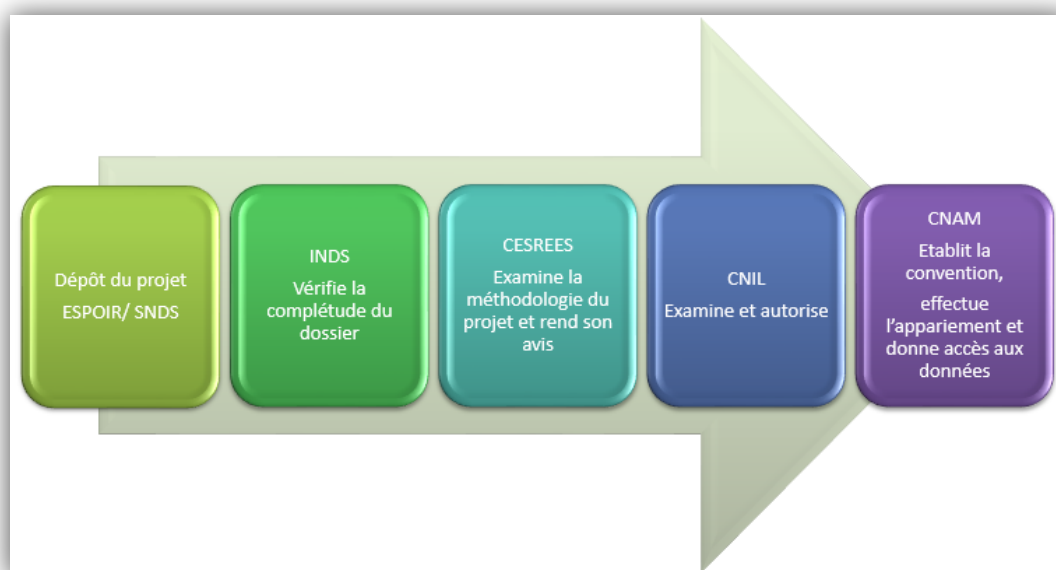
De nombreuses mises à jour ont été réalisées par A. Berenbaum le 29/11/21.

Vous pouvez retrouver sur le site tous les CRFs (imprimables), les comptes rendus de réunion et diapositives associées, le tableau des projets scientifiques, l'ensemble des publications, les courriers médecins/patients, et les recommandations pour les diverses communications et les articles....

Etat d'avancement du projet ESPOIR/SNDS

Un résumé des différentes étapes du projet depuis son initiation a été fait lors de la réunion.

Les données ESPOIR ont été appariées aux données SNDS dans le but de répondre à des objectifs multiples tels que : le suivi exhaustif de patients, une meilleure exploitation notamment des comorbidités et hospitalisations, l'évaluation de l'impact médico-économique, la comparaison des patients ESPOIR à la population PR française mais aussi à une population sans PR. Les objectifs proposés sont suffisamment larges pour pouvoir inclure les nouveaux projets de recherche.



Pour accéder aux données, il est nécessaire de créer un dossier détaillé et de le soumettre à un circuit d'instances administratives. Il faut déposer le dossier auprès de l'INDS qui vérifie que le dossier soit complet, l'INDS le transmet au CESREES qui examine l'aspect scientifique, rend son avis et le transmet à son tour à la CNIL. C'est la CNIL qui donne l'autorisation finale. La convention est établie avec la Cnam et des échanges commencent ensuite entre la Cnam et la cellule de traitements des données au sujet de l'appariement. Ce n'est que lorsque l'appariement est terminé que l'accès aux données est fourni. Pour mémoire cet accès a été fourni le 22 octobre 2020.

Il existe divers types d'appariements :

- **direct** sur le NIR (=numéro de sécurité sociale),
- **indirect déterministe**, si on est capable à partir des données de l'étude de reconstruire le NIR,
- **indirect probabiliste**, qui se fait pas à pas sur un pool de variables communes entre les deux bases.

La qualité des appariements indirects sont très dépendants de la quantité et de la qualité des données à apparier.

Pour ESPOIR ne disposant pas du NIR, nous avons tout d'abord utilisé l'appariement indirect probabiliste. Il s'est effectué par étapes en prenant 35 variables de la base gelée, qui ont été utilisées dans l'ordre décroissant de leur capacité discriminante et de leur qualité. La sélection s'est d'abord faite sur les bases contenant les informations administratives, les hospitalisations et les traitements. Les liens entre chacune de ces bases et ESPOIR ont été réalisés avec l'année de naissance, le sexe puis avec soit les dates de soin et l'établissement soit les noms et dates de traitements. Ces bases obtenues ont ensuite été appariées sur le département de résidence, le mois de naissance, le diagnostic principal et le traitement associé. Dès la première étape nous obtenons donc 111 patients impossible à retrouver, 227 patients doublons et 475 patients uniques. Les patients ont ensuite été sélectionnés successivement sur les actes de biologie et de radiologie spécifiques, les anti-inflammatoires, les traitements non spécifiques, les éventuelles ALD autres que PR et les décès permettant à chaque étape d'extraire de nouveaux patients uniques c'est-à-dire sans doublon. Au final, nous avons obtenu 111 patients introuvables (13.6%), 99 patients doublons (12.2%) et 603 patients appariés (74.2%).

Nous pouvons donc noter les limites de cette méthode quant à la qualité de l'appariement. Un point important est, que nous savons que nous ne retrouverons jamais les patients sortis de la cohorte avant 2007 puisque c'est la date de début de fiabilité des données dans le SNDS. De plus, après toutes ces étapes d'appariement certains patients ESPOIR restent impossible à identifier au sein d'un groupe de personnes présentant des caractéristiques similaires.

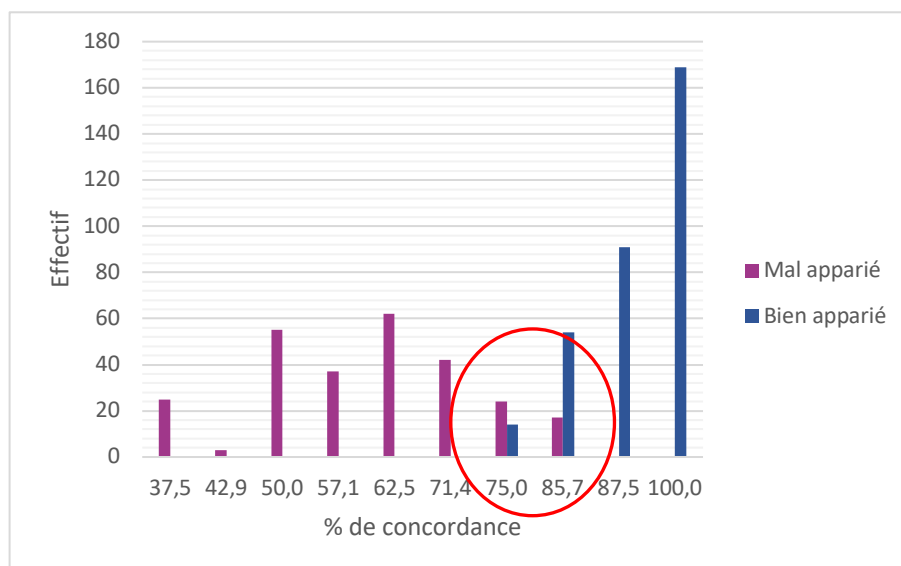
On peut se demander si la base obtenue est vraiment représentative de l'échantillon initial sachant qu'il est plus facile de retrouver des patients avec une PR plus active puisque ceux-ci multiplient les soins et les traitements...

On peut également se questionner sur la qualité de l'appariement et se demander si les patients sont bien les bons. A cette étape, il semble indispensable de contrôler en détail les résultats de l'appariement.

Nous avons supprimé les 10 patients ayant manifesté une opposition à l'utilisation de leurs données de la population des patients appariés, il nous reste donc 593 patients. Pour tous ces patients, les données administratives et médicales telles qu'elles ont été citées sur les étapes de l'appariement ont été recontrôlées.

Nous avons utilisé en plus des variables utilisées pour lier les patients des 2 bases, les motifs d'hospitalisations et les actes CCAM réalisés lors des séjours. Les motifs d'hospitalisations ESPOIR étant sous forme de texte libre et n'étant donc pas codés au format CIM10 du PMSI, il a été nécessaire d'effectuer un contrôle manuel de la concordance entre nos 2 bases.

En ce qui concerne les traitements, en plus des dates de délivrance, la séquence totale de traitements de fond a été analysée c'est-à-dire l'ensemble de la succession des traitements de fond pris lors du suivi mais aussi du fait qu'ils soient pris en monothérapie ou en association. 328 patients soit 55.3% des patients appariés sont corrects suite à ces contrôles, pour les autres nous n'avons pas de variables suffisamment discriminantes pour valider qu'il s'agit des bons patients. Après cette étape de validation il a été décidé de calculer un pourcentage de concordance sur les 8 variables principales de l'appariement. Sur le graphique, on peut ainsi voir la répartition des patients bien ou mal appariés en fonction du pourcentage de concordance.



Par exemple, on se rend compte que pour 17 patients mal appariés il y a quand même 85.7% des variables qui sont concordantes. Si on ne vérifie pas en détail, il semble facile de considérer un patient comme étant le bon alors que celui-ci a des discordances majeures avec le patient saisi dans ESPOIR.

Pour ces 17 patients : 1 patient est enregistré avec le statut de décédé dans le SNDS en 2013 alors qu'il a effectué une visite ESPOIR en 2015 date donc postérieure à la date de décès. 12 patients ont une séquence totale de traitement de fond discordante en divers points. 4 patients ont au moins 1 contrôle administratif discordant et aucune autre variable discriminante.

Le rapport détaillé sera terminé d'ici une quinzaine de jours et vous sera transmis.

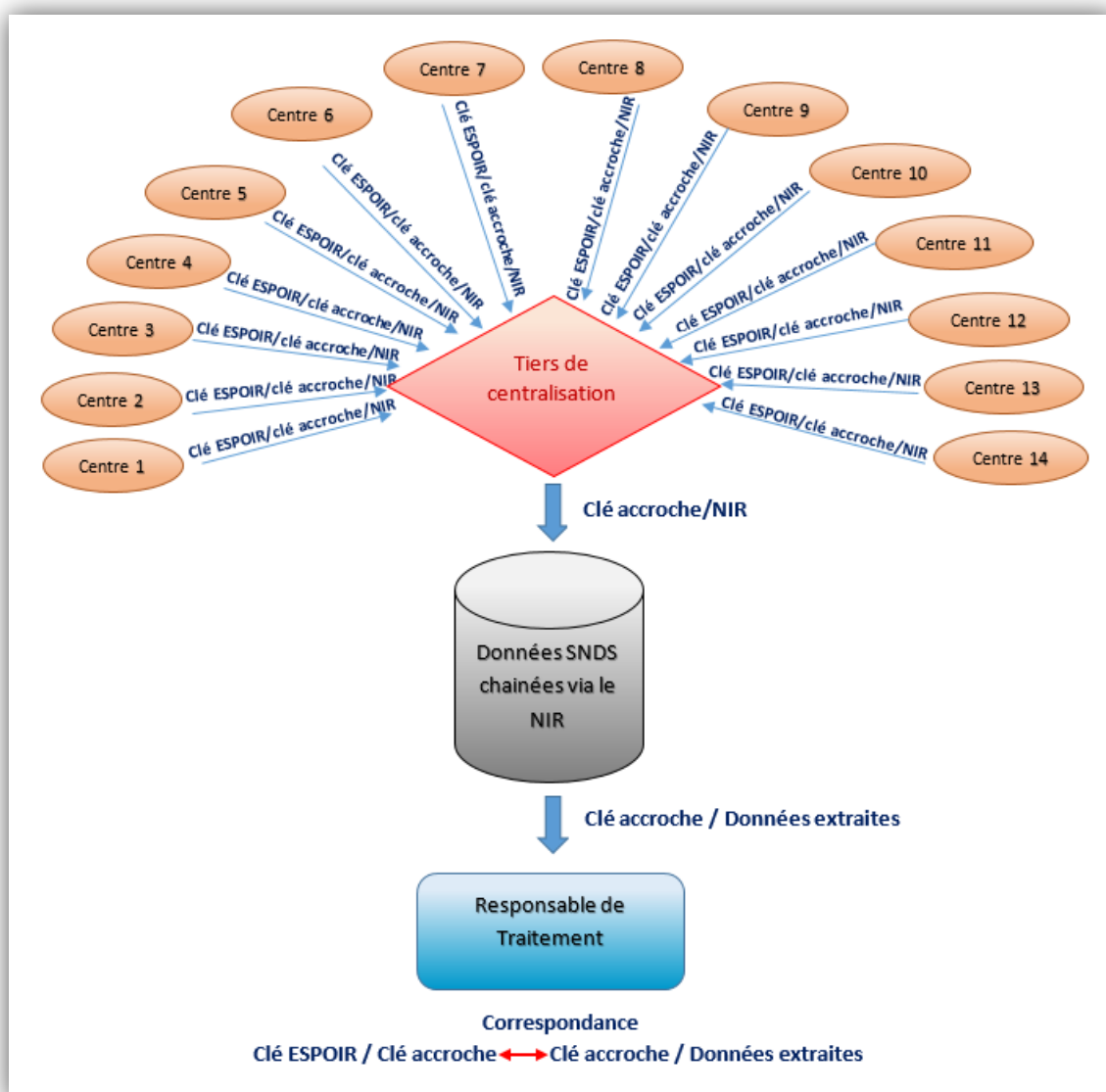
On se rend compte que la seule solution ici pour ESPOIR d'augmenter le taux d'appariement, est de passer sur un appariement avec le NIR.

Les NIR n'étant pas collectés dans ESPOIR il faudra que chaque centre récupère les NIR de ses patients (étape en cours). Le NIR est une donnée sensible parce qu'elle identifie la personne et la relie à des remboursements de santé. Il est normal que les responsables des analyses statistiques n'aient pas accès au NIR de la même manière que le personnel de la CNAM ne doit pas avoir accès aux données cliniques et donc ne sera pas en possession des clés ESPOIR. C'est pour cela qu'il est nécessaire de créer un autre identifiant aléatoire et indépendant de la clé ESPOIR et du NIR. C'est cet identifiant appelé clé d'accroche qui fera le lien entre la clé ESPOIR et le NIR.

Chaque **centre investigateur** devra saisir le NIR dans le fichier EXCEL envoyé par le centre de coordination et l'envoyer **uniquement** au tiers de confiance.

	A	B	C	D	G
1	CENTRE	CLE	CLE_ACCROCHAGE	NIR (15 chiffres)	VERIFICATION NIR
2	NOM_CENTRE	05/001	A35L456GHT		
3	NOM_CENTRE	17/002	XKYF859KLM		
4	NOM_CENTRE	01/045	XD6589JTUL		

Le tiers de confiance appelé également tiers de centralisation doit être indépendant de tous les intervenants ESPOIR et des financeurs. C'est l'équipe de Florence Tubach qui devrait jouer ce rôle pour ESPOIR.



Le tiers de centralisation vérifiera que tous les NIR sont saisis et sont corrects grâce à la formule de vérification des NIR. Il supprimera la clé ESPOIR. L'ensemble des NIR seront

regroupés dans un même fichier. Le fichier contiendra au final les 813 patients ESPOIR. Le tiers transmettra ensuite le fichier total à la CNAM pour appariement.

Les données extraites par la CNAM et accessibles sur le portail SNDS après suppression du NIR seront accessibles à la **cellule de traitement** et pourront être réassociées aux données ESPOIR grâce à la clé d'accroche. On peut constater après la description de ce circuit de données que grâce au tiers de confiance et à la clé d'accroche la cellule de traitement des données n'aura jamais accès au NIR.

La prochaine étape sera donc la soumission du dossier pour l'appariement sur le NIR ; nous avons choisi de soumettre le dossier avec la procédure formatée, c'est-à-dire avec le starter kit du Health Data Hub.

En plus des documents contenus dans le starter kit, il nous faudra présenter les résultats peu satisfaisants de l'approche probabiliste et justifier l'indépendance de notre équipe vis-à-vis d'AESIO mutuelle.

Ce dossier devrait être finalisé d'ici une dizaine de jours.

LA PROCHAINE REUNION ESPOIR EST PREVUE :

**LE VENDREDI 24 JUIN
DE 9H30 A 12H
EN PRESENTIEL**

(sauf si les conditions sanitaires permettent une réunion en présentiel)

MERCI DE BLOQUER LA DATE !

Nathalie Rincheval et Alain Saraux