Réunion du 25 novembre 2011

Centre de coordination

N. RINCHEVAL

Laboratoire de Biostatistique - IURC Montpellier, 641 Av. D.G. Giraud 34093 Montpellier

Ordre du jour
25/11/2011

- Bilan du centre de coordination (B Combe, N Rincheval)
  - Quelques chiffres (chirurgie, criteres ACR-EULAR, facteurs prédictifs…)
  - Visite de monitoring sept 2011
  - Gel de base M72
  - Validations et rémunérations 2011
  - Point sur les sorties de protocole et diagnostics autres
  - Divers (courriers, visites après 10 ans…)
- Bilan radio (A Saraux)
- Assemblée GERCER

En quelques chiffres au 20 octobre 2011

- Nombre de ' screenés ' : **971**

- Nombre d 'inclusions : **814**

- Nombre de dossiers saisis :
  Visites gelées : 813 M0, 757 M6, 731 M12, 698 M18, 692 M24, 626 M36, 606 M48, 573 M60
  Visites en attente de gel : 549 M72
  Visites en cours : 432 M84, 167 M96.

- **262** patients non suivis, soit **32.2%**

- Diagnostics autres à 2 ans et plus : **87 (10.7%)**

Quelques résultats

Critères ACR EULAR 5 ans

- Sur les 813 patients de la cohorte

CRITERES ACR EULAR CUMULES 5 ANS	NOMBRE	%
OUI	**704**	**93.5**
NON	49	6.5
TOTAL	753	100

Données manquantes=60

- Sur les 573 patients qui ont réalisé la visite à 5 ans

CRITERES ACR EULAR CUMULES 5 ANS	NOMBRE	%
OUI	**523**	**91.4**
NON	49	8.6
TOTAL	572	100

Données manquantes=1

Chirurgie en relation avec la PR

56 patients ont eu au moins une chirurgie entre l'inclusion et 5 ans.

66 chirurgies ont été pratiquées entre l'inclusion et 5 ans.

TYPE DE CHIRURGIE	NOMBRE
PROTHESE	9
ARTHRODESE	5
SYNOVECTOMIE /TENOSYNOVECTOMIE	7
AVANT PIED	5
AUTRES	40

Facteurs prédictifs d'être suivi dans la cohorte

Test du Khi-2 à 15%

Sélection des variables explicatives de « rester dans la cohorte à 4 et/ou 5 ans » avec le test du Khi-2

Variables explicatives M0	p-value
FRIgA > 9	<0.0001
FRIgM > 9	<0.0001
Anti-CCP > 50	<0.0001
Diagnostic PR (EVA>71)	<0.0001
Score ACR EULAR	0.001
Allèles à risque (0101/0103/0401/0404/0405/0408/0410)	0.005
Score Sharp pincement > 2	0.01
Délai entre 1ère douleur et ESPOIR > 146	0.01
Nombre d'articulations gonflées > 6	0.02
Age > 50	0.03
Douleur articulaire à la mobilisation (EVA>56)	0.1

Facteurs prédictifs d'être suivi dans la cohorte

Résultat de la régression logistique à 5 %

Variables explicatives M0	Odds ratio	IC à 95 %
Anti-CCP > 50	3.59	2.31 - 5.8
Age > 50	1.81	1.24 - 2.62
Douleur articulaire à la mobilisation (EVA>56)	0.68	0.46 - 0.98

Facteurs prédictifs de prendre un traitement de fond sur la période de 5 ans

Résultat de la régression logistique à 5 % : variable à expliquer = traitement de fond

Variables explicatives M0	Odds ratio	IC à 95 %
Anti-CCP > 50	4.85	2.46 – 9.56
Score ACR-EULAR	2.52	1.58 – 4.01
EVA douleur médecin > 50	2.19	1.37 – 3.48

Résultat de la régression logistique à 5 % : variable à expliquer = traitement de fond biologique

Variables explicatives M0	Odds ratio	IC à 95 %
Anti-CCP > 50	3.12	1.80 – 5.43
Nombre d'articulations douloureuses >6	2.34	1.51 – 3.61
EVA douleur médecin > 50	2.16	1.39 – 3.34
Délai 1er gonflement et ESPOIR>111	1.81	1.20 – 2.73
FR IgM	1.90	1.07 - 3.35

Point sur les diagnostics autres et les sorties de protocole

Point sur les perdus de vue et décès

Centres	Nombre de patients	Nombre total de non suivis et % (*)	Autres diag.	Décès	Retrait de consentement	Perdus de vue	Refus, déménagement…
Amiens	36	22 (61.1%)	7	1(+1)		3	11
Bordeaux	35	21 (60%)	7			3	11
Brest	53	17 (32.1%)	9	1		3	4
Lille	53	9 (17%)	3	1		0	5
Montpellier	84	11 (13.1%)	1	3		2	5
St Antoine (Avicenne)	39 (6)	22 (56.4%) 3 (50%)	9 1			11 2	2 0
Pitié	45	6 (13.3%)	1	1	1	1	2
Cochin	79	25 (31.6%)	7	3		6	9
Bicêtre	44	23 (52.3%)	6	2		10	5
Bichat (Lariboisière)	37 (3)	13 (35.1%) 1 (33.3%)	1 1			2 0	10 0
Rouen	82	19 (23.2%)	6	3		3	7
Strasbourg	73	20 (27.4%)	5			7	8
Toulouse	78	34 (43.6%)	17			2	15
Tours	67	16 (23.9%)	6	1		2	7
TOTAL	814	262 (32.2%)	87 (10.7%)	16(+1) (2%)	1	57 (7%)	101 (12.4%)

(*) % calculé par rapport au nombre de patients suivis dans chaque centre

(+1) patient autre diagnostic puis décédé, comptabilisé uniquement dans les autres diagnostics

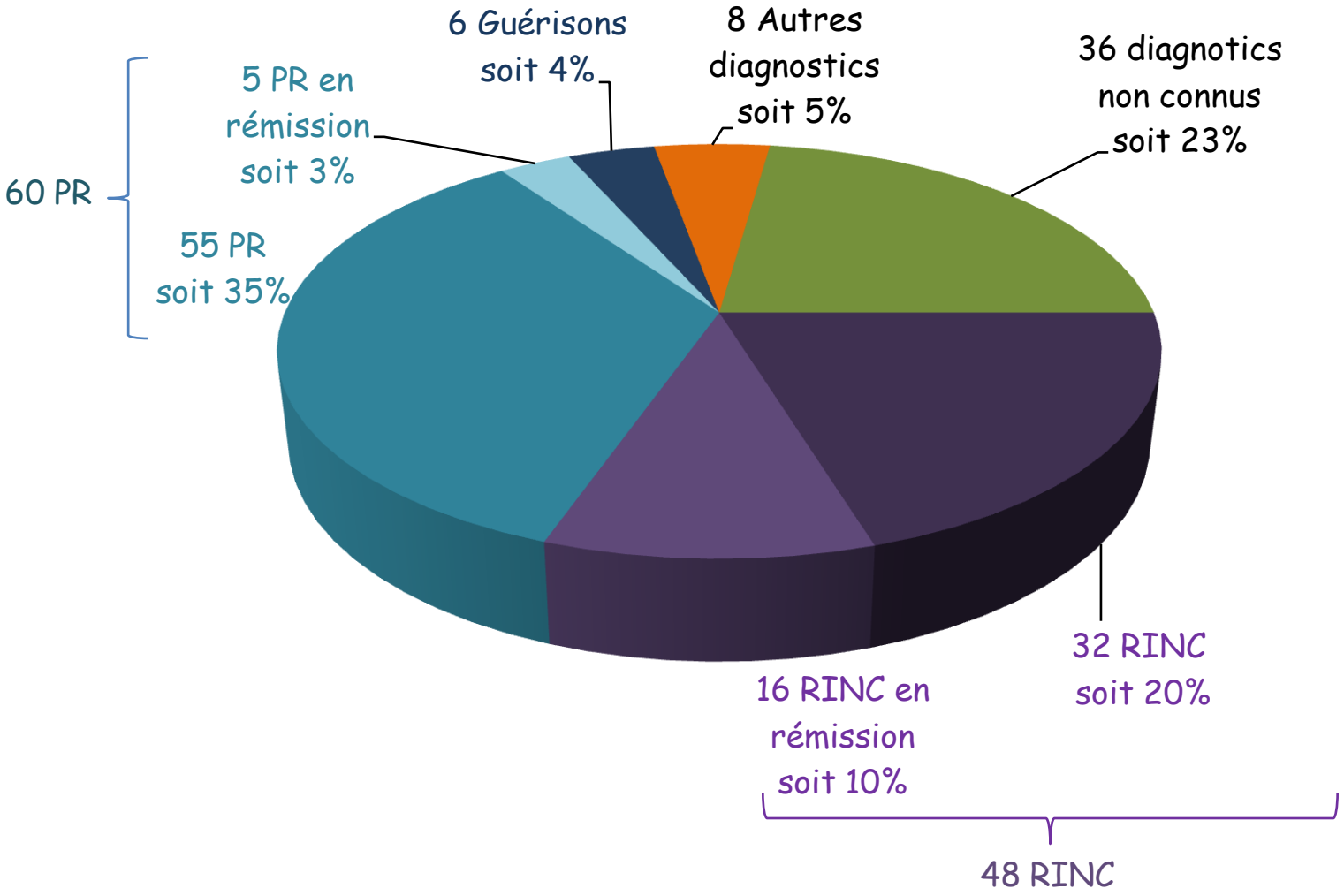
Autres diagnostics

Diagnostics	TOTAL
Spondylarthropathie	12
Rhumatisme psoriasique	18
Entérocolopathie	1
Arthrite virale (parvovirus), HCV, Lyme	6
Sclerodermie	1
Wegener	1
Lupus	8
Gougerot Sjogren	7
Arthrose	11
Connectivite de Sharp	2
Fibromyalgie	6
Syndrome des antiphospholipides	1
Rhum. Paranéoplasique (Lymphome malin non Hodgkinien)	1
Chondrocalcinose	1
Pseudo polyarthrite rhizomélique	2
Tendinopathie	1
Algodystrophie	2
Polyalgie	1
RS3PE	1
Sarcoïdose	1
Syndrome de Goodpasture	1
Pathologie mécanique	1
Goutte	1
TOTAL	87

Motifs de décès

Centres	Nombre de patients	Motif décès
Amiens	2	Salmonellose Accident de la route
Brest	1	Hémorragie digestive
Lille	1	Arrêt respiratoire hypoxique
Montpellier	3	Infarctus massif Cancer du médiastin embolie pulmonaire Fibrose pulmonaire sévère avec HTAP
Pitié	1	Castleman
Cochin	3	Tumeur cérébrale Rupture anévrisme abdominal Motif non précisé
Bicêtre	2	Septicémie Pneumonie interstitielle
Rouen	3	Suite myélome Problèmes cardiaques Cancer rein métastasé
Tours	1	Cancer sein métastasé

Etat et diagnostic des patients non suivis



Procédure de mise à jour sur les « non suivis »

- Toujours **réutiliser le point précédent** (fiche pré-remplie renvoyée le 10 octobre 2011 par courrier à chaque centre)

- **Datée et signée** par la personne qui remplit la fiche et le responsable du centre

- Patient comptabilisé dans **une seule catégorie**

- **Faire le point pour chaque patient**

- Envoyer votre fiche par **FAX** au centre de coordination **avant la date fixée.**

Visite monitoring septembre 2011

Organisation de la journée

Maintenance de la base de données :

- Compresser la base
- Déplacer ou supprimer les visites saisies par erreur

Corrections des données :

- Uniformisation DCI , cohérence des posologies et cohérence sur le suivi
- Vérification des chirurgies de 0 à 6 ans
- Corrections des incohérences restantes (biologie..)
- Recherche des données manquantes (EVA, critères ACR, diagnostic médecin…)

Radios :

- Radios manquantes. Possibilité de dupliquer ?
- Feuille de route

Suivi des patients :

- Calendrier de suivi des patients, cartes avec adresse du site
- Vérification des justifications des visites non faites
- Saisie des visites

Rappels sur les évènements indésirables graves

- Formulaires distribués aux centres

Organisation de la journée

- Déplacements effectués sur un mois $\frac{1}{2}$
- Temps passé dans chaque centre adapté au travail à effectuer
- Liste des choses à terminer laissée le jour du monitoring
- Comptes rendus envoyés le 17/10/2011 à chaque centre résumant :
  - Le travail effectué sur la journée
  - La liste des choses à terminer

Bilan général

Très peu de corrections restantes après la visite

Merci aux centres pour leur disponibilité

Gel de la visite M72

Gel de la base de données M72

Avant le gel de base :

- Récupérer données manquantes
- Corriger incohérences

} OK

- Vérifier qualité des données cliniques et biologiques avec le Dr F. ROCH

⇩

Listes prêtes à l'envoi

Calendrier prévu

- Monitoring de septembre : aide à la correction + bilan des corrections à terminer
- Toutes les corrections sont demandées pour début novembre
  - Tout est OK ⇒ base prête pour gel
  - Il reste corrections ⇒ contact parrain courant novembre
- Gel de base des visites ***72 mois*** en décembre 2011

⇩

Données disponibles fin janvier 2012

Rappel : Parrainage des centres ESPOIR par le comité de pilotage

- B Fautrel : Amiens, Montpellier
- P Boumier: Brest, Lille
- A Saraux : St Antoine, Cochin
- X Le Loët : La Pitié, Bicêtre
- O Meyer : Rouen, Tours
- M Dougados : Strasbourg, Toulouse
- A Cantagrel : Bordeaux, Bichat

Rémunérations et validations des visites 2011 /2012

- Bilans et factures effectués en 2011 et envoyés à chaque centre les :

  .14/02/2011

  .22/07/2011

- La prochaine validation est prévue en avril 2012.

Bilan radiographique

Point sur la numérisation

Tout ce qui a été reçu à Brest a été numérisé !

Centres	Visites numérisées
Amiens	M0 -> M84
Bordeaux	M0 -> M84
Brest	M0 -> M84
Lille	M0 -> M84
Montpellier	M0 -> M84
St Antoine/Avicenne	M0 -> M84
Pitié	M0 -> M84
Cochin	M0 -> M84
Bicêtre	M0 -> M84
Bichat/Lariboisière	M0 -> M84
Rouen	M0 -> M84
Strasbourg	M0 -> M84
Toulouse	M0 -> M84
Tours	M0 -> M84

Point radio M0, M6, M12, M18, M24, M36, M60, M84

Visites	Radios archivées à Brest	Radios récupérables	Radios irrécupérables (visites faites)
M0	796	0	17
M6	725	0	32
M12	704	0	27
M18	677	0	21
M24	673	0	19
M36	601	0	25
M60	532	5	36
M84	374	-	-

Incohérences à résoudre entre archivage initial et numérisation

Types d'incohérences :

- Pas de visite réalisée mais radios présentes
- Confusion n° patients d'un même centre
- Confusion entre visites d'un même patient
- Radios initialement archivées non retrouvées lors de la numérisation

Nombre d'incohérences :

Visite	Nombre d'incohérences
M0	4
M6	2
M12	2
M18	3
M24	3
M36	4
M60	2
M84	2

Détail de l'envoi des radios à M60

Centres	Radios Archivées à Brest	Radios en attente	Radios irrécupérables (visites faites)
Amiens	13		3
Bordeaux	10		4
Brest	37		0
Lille	44		4
Montpellier	56	05/008 (vérifier) 05/077 (à envoyer)	8
St Antoine	21		0
Avicenne	1		0
Pitié	39		2
Cochin	58		7
Bicêtre	16	09/042	2
Bichat	19	10/019	1
Lariboisière	2		0
Rouen	66		0
Strasbourg	47		2
Toulouse	50		2
Tours	52	14/028 (à retrouver)	1

Consignes d'envoi des clichés radio

- Sur les étiquettes, noter la **date de réalisation de la radio** et non la date du jour ou la date d'envoi !!!

- **Envoyer de préférence les radios en recommandé**

  Evite l'égarement des radios et permet de donner une preuve d'envoi

- **Joindre la feuille de route** (même type que celle pour la bio)

  Evite les erreurs de saisie du n° patient, des initiales et de la visite

- **Séparer les clichés** par patient

  Limite les erreurs et permet un gain de temps pour le classement

RAPPEL **: radios réalisées à 7 et 10 ans**

(pas de radios à 6, 8 et 9 ans)

Courriers ESPOIR

Lettre n°8 aux patients

- ***Lettre n°7 :***
  - Transmise aux centres le 22 juillet 2010,
  - Ecrite par A-C Rat, B Combe,
  - Sur : Prédire le développement d'une PR chez les patients présentant une arthrite débutante (critères ACR 2010).

- ***Lettre n°8*** : B. Fautrel doit organiser l'edito.

En attente…

Newsletter n°22

- Ecrite par P. Goupille
- Envoi le 09/11/2011

Qui écrit la newsletter n°23 ?
JP Daurès

ESPOIR

Comité de Pilotage
Coordinateurs
Bernard COMBE
Jean-Pierre DAURÈS

Trésorier
Maxime DOUGADOS

Trésorier adjoint
Xavier LE LOËT

Autres membres
Alain CANTAGREL
Bruno FAUTREL
Francis GUILLEMIN
Philippe RAVAUD
Alain SARAUX
Jean SIBILIA

Coordinateurs régionaux
Amiens
Patrick FARDELLONE

Brest
Alain SARAUX

Bordeaux
Thierry SCHAEVERBEKE

Lille
René-Marc FLIPO

Montpellier
Bernard COMBE

Paris
Francis BERENBAUM
Pierre BOURGEOIS
Maxime DOUGADOS
Xavier MARIETTE
Olivier MEYER

Tours
Philippe GOUPILLE

Rouen
Xavier LE LOËT

Strasbourg
Jean SIBILIA

Toulouse
Alain CANTAGREL

Centres biologiques
Joëlle BENESSIANO
Jean-François ELIAOU

Newsletter n°22

Neuf ans déjà … et oui le temps passe !! 9 ans que les premiers patients
été inclus dans la cohorte ESPOIR, ce projet très ambitieux qui a
seulement été un véritable succès, mais a permis aux rhumatologues libé
et hospitaliers de collaborer de façon encore plus étroite, pour le plus g
bien de la Rhumatologie française qui y a beaucoup gagné en terme
visibilité et d'aura internationale.

Nous partîmes 815 ….
Depuis 6 à 9 ans (les derniers patients ayant été inclus en 2006), tout a
mis en œuvre pour assurer un suivi de qualité des patients et, surtout
perdre le moins possible en cours de route. **C'est encore là l'obje**
majeur à atteindre. Alors, comment faire en pratique ? Nous proposon
pistes suivantes :

1 - Continuer à organiser deux réunions annuelles du co
d'organisation, réunissant les responsables de la cohorte et au moin
représentant de chaque centre. Ces réunions permettent de faire le poi
de fournir des informations précises sur les caractéristiques des patient
de leur prise en charge, de détecter les problèmes éventuels, et elles
fondamentales pour garder cette dynamique qui nous a permis de relève
défi.
A titre d'exemple, ci-dessous un extrait de la dernière réunion du 10
2011 à Paris, portant notamment sur les données à 5 ans : *parmi les*
patients qui ont des Anti-CCP positifs à 5 ans, 207 (soit 84.8%) étaient
positifs à l'inclusion. De même, parmi les 232 patients qui ont un fac
rhumatoïde positif à 5 ans, 199 soit (86.5%) étaient positifs à l'inclu
Environ 18.4% des patients ont reçu une biothérapie avec ou sans traite
de fond classique associé, 64.3% ont reçu seulement un ou plusi
traitements de fond classiques et 17.3% n'ont reçu aucun traitemen
fond ; 65.9% des patients ont pris du méthotrexate, 20.8%
l'hydroxychloroquine, 18.1% de la sulfasalazine, et 15.6% du léflunom
10.5% des patients ont pris de l'adalimumab et 9.6% de l'etanercept.

SFR G — Inserm — A.R.P. — MSD

2 - Assurer la qualité des données enregistrées lors de chaque visite
Le pourcentage de données manquantes varie de 0.16 à 0.76% sur les visites de M0 à M60 et il est de 0.65% à M60. Ce résultat est donc très satisfaisant et il faut se donner les moyens de le maintenir. **Le rôle des Rhumatologues libéraux est ici fondamental**, particulièrement pour des patients ne souhaitant plus se déplacer au centre hospitalier, mais pour qui des données cliniques, biologiques, radiologiques peuvent continuer à être collectées à travers le suivi par leur Rhumatologue.

3 - Limiter le nombre de nouveaux perdus de vue
Après le dernier point réalisé par le centre de coordination, on comptait 57 perdus de vue, 97 refus de venir aux consultations (déménagements, raisons personnelles, santé,…), 13 décès, et 83 autres diagnostics ce qui représente au total 251 patients, soit 30.8% des patients qui ne sont plus suivis dans ESPOIR. La réintégration de patients dans la cohorte va s'avérer difficile, **l'objectif majeur est donc de garder TOUS les patients encore suivis**. Il ne faut pas hésiter à leur montrer tout ce que cette cohorte a déjà permis de réaliser sur le plan scientifique, leur redire que l'on a besoin d'eux, même s'ils vont très bien et qu'ils rendront ainsi service à certains de leurs congénères qui ont eu moins de chance …

4 - Favoriser la communication sur ESPOIR
Le site ESPOIR : http://lacohorteespoir.fr est disponible et fonctionnel depuis quelques mois déjà et vous pouvez y retrouver tous les comptes rendus et diapositives des réunions, les présentations des centres, les newsletters…

5 - Poursuivre le suivi au-delà des 10 ans prévus initialement
Ce suivi, de 11 à 15 ans, est prévu et il faut commencer à en informer les patients, en leur expliquant pourquoi c'est important et en leur demandant de donner un peu de leur temps une fois par an.

Ne doutons pas que, tous ensembles, nous allons maintenir le haut niveau de qualité de cette cohorte ESPOIR, qui a encore beaucoup de choses à nous apprendre.

Philippe Goupille,
Au nom du Comité Scientifique de la cohorte ESPOIR.

CRF ESPOIR : après 10 ans

Organisation du suivi après 10 ans

- Nouvelle demande auprès des autorités compétentes (autorisation CNIL..)

- Nouveau consentement (10 ans supplémentaire ?)

- CRF suivi, sérums et radios
  - Modification du CRF
  - Fréquence du suivi
  - Fréquence des prélèvements sérums
  - Fréquence des radios
  - Nombre de CRF à imprimer

- Masque de saisie :
  - Peu de modifications : apport des modifications sur les bases existantes.
  - Beaucoup de modifications par rapport aux visites précédentes : nouveau masque de saisie.

ANNEXES

Extrait du protocole

- Perdus de vue

Entre 5 et 8% des patients sont perdus de vue les trois premières années puis les choses se stabilisent au rythme de 1 à 5%.

- Autres diagnostics

Entre 30 et 50% des inclus sortent au terme des deux ans

Performances des critères ACR 1987/ACR EULAR 2010

Critères ACR 1987	Oui nombre	Non nombre	% oui
Dérouillage matinal	701	112	86.2
Arthrite d'au moins 3 régions articulaires	654	159	80.4
Arthrite des articulations de la main	758	55	93.2
Arthrite symétrique	622	190	76.6
Nodules rhumatoïdes	17	796	2.1
Facteur rhumatoïde	343	469	42.2
Signes radiographiques	110	702	13.5
TOTAL (malades répondant aux critères)	**579**	233	71.3

Critères ACR EULAR 2010	Oui nombre	Non nombre	% oui
Synovite	813	0	100
Erosion radio lecture locale	**110**	702	13.5
Atteinte d'une grosse articulation	4	809	0.49
Atteinte de 2 à 10 grosses articulations	13	800	1.6
Atteinte de 1 à 3 petites articulations	97	716	11.9
Atteinte de 4 à 10 petites articulations	216	597	26.6
Atteinte de plus de 10 articulations (avec au moins une petite)	483	330	59.4
RF et ACPA négatif	406	406	50
RF et ACPA faiblement positif	64	748	7.9
RF et ACP fortement positif	342	470	42.1
Durée ≥6 semaines	757	55	93.2
CRP ≥6 mg et VS ≥10 mm 1ère H	680	125	84.5
Nombre malades avec 1 score ≥6	**630**	**181**	**77.7**
TOTAL (malades répondant aux critères)	**641**	170	79

Réunion du 25 novembre 2011

Réunion conseil scientifique

Laboratoire de Biostatistique - IURC Montpellier, 641 Av. D.G. Giraud 34093 Montpellier

Données qui ont enrichi la base

- SERUMS
  - FR IgM, FR IgA, Anti-CCP, CRP
  - anti-MCV et AhFiba
  - Lambda, Kappa, BAFF
  - Cytokines (IL-1Ra, IL-6, IL-10, MCP-1, IL-4, IL-17, INFg, TNFa, IL-1b, IL-2)
  - VHC
  - Ag-Hbs
  - Adiponectine, Insuline, Leptine, Visfatin
  - Anti-CCP, CCPlus, FR IgA, IL-6
  - FADD
  - DKK
- GENETIQUE
  - HLA
  - mmp1 et mmp3, diplotype
  - Gènes (PTNPN22, TNFR2, PDCD1, CTLA4, PADIA4 MCH2TA RANKL)
  - Gènes (SLC19A1, FolR1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCG2, GGH, FPGS, Sp1, DHFR, MTHFR, AOX1, MTRR, CREB1, ITPA, ADA, ADORA2A, AMPD1)
- IMAGERIE
  - IRM M0
  - Radio (M0/ M0-M6-M12/M0-M12-M24-M36)
  - Echo (M0,M12, M24)