

3ème JOURNEE ACAD'EDMUS
Lyon, Grand Hôtel Château Perrache
Vendredi 13 mars 2009
12, cours de Verdun-Rambaud, 69002 Lyon, tél : 04.72.77.15.00

Participants

Pr	Lucien	RUMBACH	BESANCON
Mme	Katy-Kim	LASTATE	BORDEAUX
Dr	Jean-Christophe	OUALLET	BORDEAUX
Dr	Nathalie	DERACHE	CAEN
Mme		DROULON	CAEN
Dr	Frédéric	TAITHE	CLERMONT FERRAND
Pr	Alain	CREANGE	CRETEIL
Pr	Thibault	MOREAU	DIJON
Dr	Séverine	JEANIN	FORT DE France
Mme	Cécile	RIETLENG	LYON
Dr	Iuliana	IONESCU	LYON
Pr	Christian	CONFAVREUX	LYON
Mme	Gaëlle	DESAMERICQ	LYON
Dr	Bernard	FRANGOULIS	LYON
M	Laurent	LAFORST	LYON
Dr	Romain	MARIGNIER	LYON
Mme	F-Isabelle	PAIREL	LYON
Mme	Nadine	PASSANTE	LYON
Dr	Eric	VAN GANSE	LYON
Dr	Jean-Jacques	VENTRE	LYON
Dr	Sandra	VUKUSIC	LYON
Dr	Bertrand	AUDOIN	MARSEILLE
Pr	Jean	PELLETIER	MARSEILLE
Mme	Delphine	LEVRAU	MONTPELLIER
Dr	Eric	THOUVENOT	MONTPELLIER
Pr	Marc	DEBOUVERIE	NANCY
Dr	Philippe	KERSCHEN	NANCY
Dr	Sophie	PITTION	NANCY
Dr	Yohann	FOUCHER	NANTES
Dr	Marylène	JACQ	NANTES
Pr	David	LAPLAUD	NANTES
Dr	Christine	LEBRUN FRENAY	NICE
Pr	Pierre	LABAUGE	NIMES
Dr	Serge	MREJEN	PARIS
Dr	Olivier	HEINZLEF	POISSY
Dr	Iuliana	SLESARI	POISSY
Dr	Karine	FERRAUD	SAINT ETIENNE
Mme	Brice	BARADI	STRASBOURG
Dr	Nicolas	COLLONGUES	STRASBOURG
Dr	Jérôme	DE SEZE	STRASBOURG
Pr	David	BRASSAT	TOULOUSE
Pr	Michel	CLANET	TOULOUSE
Mme	Laurie	PARMENTIER	TOULOUSE
Mme	Céline	RABADEUX	TOULOUSE

I. Evolution du logiciel EDMUS (B. Frangoulis)

Concerne essentiellement les aspects pharmaco-épidémiologiques. Avec cette nouvelle version 4.0 (disponible sur le site www.edmus.org pour téléchargement gratuit), la description est plus complète. Rappel sur le fait que l'enregistrement de ces données complémentaires reste optionnel.

Par exemple, les panneaux suivants ont été modifiés :

Examens biologiques :

Il est maintenant plus facile d'y saisir des données, notamment lorsque les examens sont liés.

Il suffit de cocher la case correspondant à la catégorie d'examens ;

Une fois qu'un examen est créé, on peut quand même le modifier en ajoutant une valeur.

La liste des examens s'allongeant, on peut filtrer l'affichage.

Diagnostic différentiel

Traitements de fond : c'est là qu'apparaissent les plus grands changements

Evènements indésirables

Evaluation clinique (modification au niveau des maladies intercurrentes)

A envisager pour le futur :

Comment améliorer l'interrogation de son fichier EDMUS ? (le logiciel n'ayant toutefois pas la vocation à devenir un outil de statistique)

Comment améliorer le synopsis ?

Sera-t-il possible de répertorier la personne qui saisit les données ? Possible d'après BF.

Pourra-t-on saisir les données à distance du serveur avec clé 3G, 3G+, sans bug ? A demander au développeur JM Azerad.

II. Projets en cours et à venir

- **Etat de lieu sur le projet BIONAT (PHRC Tysabri) : Pr.D Brassat, Toulouse**

Deux études dans ce projet :

- 1 étude des biomarqueurs pour le Natalizumab avec le plus possible de patients (contrôle qualité en cours)
- 1 étude sur la génétique avec un objectif de 1000 patients

Projet sur 2 ans. Extension à 5 ans.

Actuellement : 668 patients (+ 30 de Martinique). En mars 2008, il y avait 154 patients.

A ce jour, 160 patients prenant le Tysabri ont atteint 1 an de suivi.

Les problèmes rencontrés :

- a. Les tubes de conditionnement doivent être remplis au maximum et bien mélangés pour obtenir le + d'ARN possible.
- b. 87/137 patients prélevés à 1 an ; 22 IRM manquantes à 1 an pour 82 patients
 - a. il faut revoir les patients à 6 mois
 - b. l'organisation est à améliorer
 - c. 15 arrêts de traitement pour grossesse
- c. Lorsque le patient n'a pas été vu à la baseline, on peut quand même l'inclure au bout d'un an (2 tubes ARN) pour l'étude de pharmacoépidémiologie

- **SEP à début tardif de la cohorte Lorsep : Dr. P Kerschen, Nancy**

Cela concerne les patients âgés de + 50 ans jusqu'à 74 ans (moins de 10 % des patients d'une cohorte).

Age moyen : 55 ans.

Plus d'hommes que de femmes.

Plus de Formes Progressives Primaires, avec une évolution plus grave que dans les formes rémittentes, quel que soit l'âge de début.

3 analyses : âge de début, forme évolutive de la maladie et sexe

L'étude concerne 246 patients avec SEP tardive, soit moins de 7 % de la cohorte Lorsep

Pronostic défavorable de l'effet de l'âge de début tardif sur les formes rémittentes.

- **Analyse des bases EDMUS par des modèles semi-markoviens en comparaison au modèle de Cox : Dr. D Laplaud, M. Y Foucher, Nantes**

Cohorte DIVAT : 7 000 patients, depuis 1990

Etude limitée aux 819 patients de Nantes (thèse de Y Foucher)

Marqueur : fonction rénale

Le modèle de Cox est ancien (40 ans environ)

Le modèle semi-markovien permet de distribuer les patients selon 4 états d'évolution au lieu de 2 (Cox)

Etat acceptable – dégradé – dialyse – décès

Avec Cox : état fonctionnel – dialyse ou décès

Modèle semi-markovien appliqué à la SEP :

Etat 1 « inflammatoire » EDSS 3	– Etat 2 « intermédiaire » EDSS entre 4 et 5	- Etat 3 « dégénératif » EDSS entre 6 et 9	- Etat 4 « final » EDSS 10
------------------------------------	---	---	-------------------------------

- **Comparaison de la cohorte SEP des Antilles avec une cohorte métropolitaine : Dr. S Jeanin, Fort de France**
- **POPART'MUS : Dr. S Vukusic, Lyon**

124 patients en mars 2009, dont 14 patientes italiennes.

Critères d'inclusion plus souples que dans le protocole :

- a. l'inclusion d'une patiente peut se faire jusqu'à 48 heures avant l'accouchement
- b. l'absence de traitement pendant 6 mois, en théorie, après l'accouchement peut être réduite à moins de 3 mois si la patiente est en poussée

24 patientes dans le sous-groupe IRM : d'après les premières observations, certaines IRM ne montrent aucune évolution alors que d'autres vont révéler 20 lésions prenant le gadolinium dès le 1^{er} mois de post-partum.

Tolérance du traitement parfaite.

Quelques problèmes : quelques patches qui n'adhèrent pas ; impossibilité pour les patientes de participer 2 fois au protocole

10 prélèvements biologiques

- **NOMAD'MUS : Dr. N Collongues, Strasbourg et Dr. R Marignier, Lyon**

Il s'agit d'un projet de suivi prospectif des patients atteints de la maladie de Devic en France (thèse de N Collongues en octobre 2008).

Formes rémittentes, très inflammatoires, avec IRM initiale normale

Critères d'inclusion : Optic neuritis et acute myelitis

Maladie rare (1/1000), donc peu d'études.

4 études à ce jour, faible population (>30 patients), avec critères diagnostiques de 1999 :

2003 (US) : Wingerchuk et Weinshenker, 80 patients

2004 (Italie) : Ghezzi, 46 patients

Mexique (Cabrera-Gomez) et Cuba (Ruhe)

Projet en cours : étude rétrospective, 28 centres avec 200 patients suspectés, 128 patients retenus pour NMO recrutés entre septembre 2007 et septembre 2008.

Le recueil des données se fait par les dossiers d'hospitalisation et les comptes-rendus médicaux, et par demande d'informations par email, puis enregistrement sur des fiches Edmus spécifiquement adaptées au projet.

Evaluation clinique, biologique et IRM.

Analyse de Kaplan-Meier et Cox.

Critères diagnostiques de 2006.

Délai diagnostique : environ 14 mois. Apparition de la maladie avant 15 ans ou après 50 ans.

Biais :

De sélection, comme dans toute étude rétrospective

De mesure : données manquantes, perdus de vue

Objectifs cliniques et biologiques : constitution d'une bibliothèque (sang, serum, LCR, tissu).

Suivi observationnel

Critères d'inclusion : NOMAD (critères 1999 et 2006), MTA longitudinale, NORB atypiques, NMO positifs

Le but de l'étude : Proposition référentielle de traitements et mise en place d'essais thérapeutiques pour améliorer la prise en charge des patients.

* Un projet européen sur la maladie de Devic est en cours d'application (7th Framework Programme)

- **Réflexion autour du concept de « drug-holiday » sous Tysabri. Proposition de mise en place d'un groupe de travail : Dr. S Vukusic, Lyon**

Natalizumab et risque de LEMP : principal évènement indésirable du traitement par Tysabri. 1 cas seulement survenu avant 1 an de traitement. Si arrêt du traitement, reprise de l'activité de la maladie...

III. Observatoire Français de la SEP

- **Présentation des données sur l'évolution du sex-ratio et de l'âge de début en France : Dr. M. Debouverie, Nancy et Dr. S. Vukusic, Lyon**

A ce jour, 22 centres en France totalisant 28 928 dossiers au format EDMUS contre 20 centres en 2007)

Fort de France : 301 dossiers

685 doublons (surtout entre Lyon et Dijon et Toulouse et Bordeaux)

24 triplets

3 quadriplets

72 % de femmes

Age de début:32 ans en moyenne

65 % des patients âgés de 20 à 40 ans

87 % des patients ont présenté un début rémittent

13 % un début progressif

- **Etude TYSEDMUS : Nadine Passante, Lyon**

Rappels :

Tysedmus est un suivi observationnel prospectif national multicentrique de phase IV concernant les patients atteints de SEP et traités par Tysabri (natalizumab). L'étude est financée par l'AFSSAPS et la Société Française de Neurologie en est le partenaire. Rappel des objectifs de l'étude.

Le recueil des données se fait à l'aide de fiches papier ou sur un logiciel spécifique appelé TYSEDMUS. Description des fiches et du suivi. Conduite à tenir en cas d'arrêt du traitement. Infos disponibles sur www.edmus.org/

Données préliminaires :

Recrutement : 881 dossiers reçus au 12 mars 2009. 1700 patients « atteints » au total (dossiers non reçus). Total estimé de patients traités : 2500. Bon recrutement, mais à améliorer encore.

Inclusions par centre. Evénements indésirables non graves les plus fréquents. Evénements indésirables graves rapportés. Arrêts pour cause d'événement indésirable grave.

Logiciel TYSEDMUS et codage des données :

TYSEDMUS est à la fois le logiciel de saisie, la base de données nationale et la base anonyme permettant d'effectuer les analyses. Les échanges électroniques entre bases seront anonymisés grâce à l'identifiant international unique déjà utilisé par EDMUS et la base centrale sera anonyme également. La déclaration CNIL du logiciel est en cours. Visualisation de captures d'écran du logiciel.

Groupe contrôle :

Le groupe contrôle est constitué de patients SEP jamais exposés au Tysabri et enregistrés au format EDMUS. La survenue d'événements indésirables graves sera consignée dans EDMUS et un export des données requises (age, sexe, antécédents, données cliniques) sera fait tous les 6

mois vers une base centrale anonyme. Les deux groupes « exposé » et « non exposé » pourront être comparés. Visualisation des fiches spécifiques proposées et du logiciel EDMUS 4 modifié pour le groupe contrôle.

Exigences : centres avec un suivi EDMUS complet et régulier, bonne participation interne des médecins, travail sur le long terme. Besoin de recenser toutes les visites de tous les patients : à chaque visite, demander au patient s'il a eu ou non un EIG depuis la dernière visite, ou antérieurement (pour les patients vus peu fréquemment).

Répartition des moyens ARC distribués en 2008

Discussion :

1. Comment faire pour recruter plus ? Avez-vous des difficultés à participer ?

Réponse générale : manque de moyens et manque d'ARC dédiés à l'étude, les financements ARC ne suffisent pas.

2. Proposition de n'utiliser que les fiches papier

Réponse : les centres utilisant le logiciel Tysedmus en sont satisfaits, même s'il représente une charge de travail supplémentaire pour leurs ARCs. Les intervenants de Caen, Dijon, Nancy et Besançon se sont exprimés pour partager leur expérience.

3. Proposition de réunir les logiciels Tysedmus et EDMUS : engendrerait des difficultés techniques importantes, intervention du Dr Ionescu : les études plan de gestion de risques vont s'accumuler, nous ne pouvons pas adapter EDMUS à chaque étude, et c'est un logiciel à vocation internationale, ce n'est pas le but d'EDMUS. L'auditoire approuve. En conclusion, on réfléchit à une solution future, mais on laisse EDMUS et TYSEDMUS tels quels.

4. Groupe contrôle : demande de volontaires. Nancy a déjà des données enregistrées et les tient à notre disposition, le fait de modifier la méthode de recueil des événements indésirables graves à Nancy peut poser problème : à discuter. Une remarque (Pr Moreau ?) sur la pertinence du groupe contrôle et la « solidité » de la comparaison. Réponse du Dr Vukusic et du Pr Confavreux : il s'agit d'une demande ferme de l'AFSSAPS.

- **Développement d'un programme FMC dédié à la SEP : de la formation à l'évaluation des pratiques : Alain Créange, Créteil**

Buts et objectifs :

1. Élaborer un programme de FMC et d'ÉPP sur la sclérose en plaques adapté aux modalités de formation continue modernes, permettant d'aborder les différents domaines de compétences.

2. Fondé sur les principes pédagogiques du changement de comportement chez l'adulte, le programme sera

– *Multi-modulaires*

– *Interactif*

– *Multi-supports* de façon à répondre aux différents besoins de formation.

3. Le programme sera validé et agréé par la Fédération Française de Neurologie, ce qui permettra aux participants de réclamer des crédits.