

Synopsis et feuille de route (*les phrases en italique reprennent mot à mot les termes de l'appel à projet, les phrases en bleu sont mes commentaires, en surligné rouge les tâches prioritaires à réaliser rapidement, en jaune les tâches moins urgentes, cf. calendrier*)

GLIOMES

(Glioma Link and Interchange Organization for Medical (ou Molecular) and Epidemiologic Studies)

Coordinateur: Philippe Menei

Avec l'aide de la Plate forme de Recherche Clinique du Cancéropôle Grand Ouest (Marie-Hélène Mauboussin- Tanguy Roman) et du manager de l'axe gliome du Cancéropôle (Marina Denysset).

Projet de base clinico-biologique des glioblastomes (grade 4), primitifs et secondaires ainsi que des lésions précancéreuses évoluant vers ces derniers (gliome de grade 2 et 3).

Cette base va favoriser l'association des cliniciens, épidémiologistes, et anatomopathologistes autour de bases de données clinico-biologiques, elle repose sur une capitalisation des acquis (Il faudra faire apparaître clairement l'expérience de POLA, l'existence des Registres existants, et des autres BDD ainsi que le caractère complémentaires aux projets déposés par Hugues Loiseau « tumeurs rares ») et privilégie les dimensions transversales.

Il est basé sur deux outils (voir architecture du système sur la Diapo en Annexe):

Le premier est la base de données clinique (BDC) (très largement inspiré de POLA, en sémantique et format.)

Cette base de données informatique sera gérée par la Plate Forme de Recherche Clinique du Cancéropôle Grand Ouest et deux Data Manager de cette plate forme. Elle tournera sur Clinsight (ex "capture system") de la société ENNOV. Ce soft de gestion de base de données est recommandé par l'Inca et est déjà utilisé pour les BDC du Cancéropôle grand Ouest, du Cancéropôle PACA, et GSO. Il n'y a pas d'incompatibilité pour import entre "capture system" et d'autres systèmes de gestion de base de données comme "LINCOLN" utilisé par POLA.

L'idée est d'insérer dans les BDC existantes dans chaque centre participant, des items minimums communs, items qui définissent le CRF de la BDC centrale. Les centres participants continueront à alimenter leur propre BDC locale, et le système informatique réalisera l'alimentation automatique de la BDC centrale. (Il y a un double avantage à cette stratégie, par rapport à une stratégie d'une seule et unique BDC pour tout le monde. Tous les centres gardent leur propre système au prix de modifications mineures, ce qui pourra aider le rétrospectif. Chaque centre pourra avoir des items propres "plus spécialisés" à rajouter ou conserver sur leur BDC locale, cela pourrait intéresser les épidémiologistes. Le CRF des BDC locales (pour entrées rétrospectives et prospectives) sera rempli par des techniciens de Recherche Clinique financés par le projet ("temps TEC" octroyé aux centres participants).

La difficulté, que rencontre ce type de base, concerne le suivi évolutif des patients dans les dossiers, des systèmes de rappel automatique pourront aider les Data Managers locaux.

Un échange entre les Data Managers des centres participant a déjà eu lieu, et les difficultés techniques ont été aplanies **TACHE N°12**

Les données minimales standard à recueillir systématiquement dans ce CRF devront comporter:

1-Les données du référentiel de l'INCa pour leur affichage dans la tumorothèque virtuelle nationale (TVN), (40 items en pratique, très peu de données cliniques utiles, cette phrase est clairement un appel du pied à utiliser l'outil (Tumorothèque Virtuelle) TV mis en place par l'INCa dans les Cancéropôles, reliées via leur TV à la TVN. Cependant, l'inclusion d'emblée de ces items

dans le CRF pose le problème de l'actualisation du nombre de prélèvement disponible. En pratique le jour de l'interrogation de la BDC, on saura tous sauf si il reste des prélèvements biologiques disponibles en tumorotheque et combien d'aliquote. L'architecture sera donc un lien entre la BDC centrale et les TV par le N° d'examen anapath. Le jour de l'interrogation de la BDC centrale, cette base ira interroger automatiquement la TV qui exportera ces 40 items, actualisant ainsi l'existence et la quantité de tissu disponible à ce moment.

2- Les données spécifiques de la pathologie définie pour la BDC centrale. (C'est à nous de les définir, sur le plan pratique, il suffit qu'un petit groupe de travail rajoute au CRF de POLA les items manquant et qu'ils ont pensé utile d'apparaître dans le CRF de leur propre BDC: BDC de Marseille, BDC du Cancéropôle GO, BDC de Bordeaux/ Cancéropôle GSO, BDC des Hospices Civils de Lyon) **TACHE N° 1** (il faudra penser à des données de radiothérapie sur la suggestion de collègues radiothérapeutes)

3-Le CR anatomopathologique standardisé (Dominique l'a fourni, il est essentiel que ce doc apparaisse dans l'eCRF, le lien et édition à partir des logiciels de laboratoires d'anapath semble faisable techniquement, cela reste à vérifier par un informaticien) **TACHE N°2** Le problème de la relecture, au moins des grades 2 et 3, auquel semble attaché l'INCa, a été soulevé par Caroline Dehais. Le nombre total (rétrospectif et prospectif) nous dira si cela est réaliste

4-MAIS AUSSI *des données environnementales et comportementales, individuelles et collectives*, (Il faudra que les équipes d'épidémiologie définissent les items à destinée épidémiologie qu'ils souhaiteraient voir apparaître dans le CRF, item minimum et « réalistes », l'AAP cite précisément: « l'exposition environnementale et professionnelle »). **TACHE N°3** Pour info, nous avons dans notre BDC, les items certes simplistes mais "faisables": profession, exposition professionnelle aux pesticides, pétrochimie, autre; durée d'exposition.

Le deuxième outil est le réseau de Tumorothèques Virtuelles (TV): CRF est relié à la tumorotheque où sont stockés les échantillons tumoraux (par le N° d'examen anapath) et via cette TV, au CRB si sont stockés du sang, primoculture etc... (je pense qu'il faut certainement s'appuyer sur ces TV mises en place par l'INCa et qui fonctionnent très bien dans certains Cancéropôles (comme PACA et GSO).

Les items TVN comportent entre autre les types de produits biologiques (tumeur, sang, cellules etc...) et leur disponibilité, et ces items sont automatiquement mis à jours. Lors de l'interrogation de la BDC, une interrogation automatique sera faite à la tumorotheque pour connaître la disponibilité des échantillons biologiques. En complément, et comme système qualité, sera mis en place un système d'alerte automatique qui préviendra la BDC qu'un échantillon a été stocké en TV et qu'il faut remplir le CRF.

Cahier des charges scientifique et organisationnel

-1 plusieurs équipes autour de la même pathologie et réparties sur le territoire

Chacune de ces équipes a déjà une BDC en place (avec contrôle de qualité et cohérence, utilisant un outil répondant aux normes internationales, déclarée à la CNIL), avec un Data Manager et une structure de traitement de données (CTD labellisé, Plate forme de Recherche Clinique...) et un réseau de tumorotheque certifiée possédant un "N° d'autorisation à céder des échantillons à fin de recherche" (tumorotheque HU, TV au mieux ou type CRB) et est rattachée à une ou plusieurs équipe de recherche labellisée. (C'est en quelque sorte le "ticket d'entrée", le but dans cet AAP n'est pas d'être exhaustif mais de faire apparaître la faisabilité et l'excellence scientifique. Si le projet n'implique au début qu'un nombre limité de centres répondant à ces critères, la vocation d'ouverture progressive à tous les centres importants sera affichée).

Ces équipes pourront apparaître, à leur choix comme Cancéropôle, SIRIC, CHU, ou Registre, etc.. au choix de chacun. (il me semble que faire apparaître les structures mises en place par l'INCa serait un point positif, il est d'ailleurs demandé le nom du Cancéropôle dans l'identification du projet).

-1 soit (ces centres ont donné un accord de principe, c'est modifiable bien sur, mais

inutile d'être exhaustif sur le territoire Français):

- 1 Cancéropôle Grand Ouest (BDC du Cancéropôle – Tumorothèques du Cancéropôle)
- 1 Cancéropôle PACA (O Chinot, P Metellus, D Figarella – BDC Marseille – tumorothèque du Cancéropôle)
- 1 Cancéropôle CLARA (J Honorat, BDC des Hospices civils de Lyon, Neurobiotec)
- 1 Bordeaux (en attendant le reste du Cancéropôle GSO) (H Loiseau)
- 2 Pitié-Salpêtrière (JY Delattre, BDC et tumorothèque CHU + POLA)
- 3

-1 Il faut vite contacter et définir les centres participants, leur étiquette, leur coordinateur local et leur groupe de travail local ainsi que l'organisme local bénéficiaire de la subvention.

TACHE N°4

-Gouvernance et organisation

La gouvernance scientifique de la BCB est assurée par un coordonnateur scientifique, et un comité scientifique. Le comité scientifique : pluridisciplinaire, il est composé des principaux chercheurs, leaders des différents axes de recherche (translationnelle, épidémiologistes, ou de sciences humaines et sociales) et de représentants de chaque expertise (chercheurs, cliniciens et chirurgiens, pathologistes, biologistes, responsables de tumorothèque, responsables de plateformes techniques, responsables de gestion de données, etc.).

Sa constitution pourrait être la suivante:

par centre:1 coordinateur local et 3 membres (en assurant la *multidisciplinarité*)

Faut-il instituer des membres de droit?? (plate forme, responsables de registre?), Faut-il inclure les data managers locaux?

Le coordonnateur scientifique est responsable de la mise en oeuvre et de la gestion de la BCB commune. Il organise, anime et favorise les échanges entre les différentes parties et les domaines d'expertises en vue d'un positionnement stratégique optimum. Il représente le réseau auprès des institutions et autres partenaires.

Le dossier laisse la possibilité de faire apparaître un coordinateur adjoint, au vu de ce qui se monte pour la thyroïde et le foie, il paraît souhaitable de faire apparaître un coordinateur associé anatomopathologiste.

*Le comité scientifique définit une charte de partenariat que toutes les équipes s'engagent à respecter. Il est peut être souhaitable de rédiger cette charte ou du moins une forme très avancée qui serait validé ensuite par le conseil scientifique, les points de cette charte devront comporter: **TACHE N°5***

-les éléments de gouvernance et d'organisation.

-référence aux procédures garantissant la gestion et le fonctionnement conformes

-conditions de transfert de données, les droits d'accès aux données

-les conditions de centralisation et de mise en commun

- il faudra y ajouter une charte de publication

-1 **Objectifs scientifiques de la BCB :** *Le(s) objectif(s) de la base de données doivent être clairement défini(s), (Il ne s'agit pas de faire du collectionnisme mais de très clairement définir des projets scientifiques précis associés, à réaliser dans les limites du calendrier)*

Un (ou plusieurs projet) de recherche précis, par centre, sera brièvement décrit en insistant sur:(*et cette donnée devra apparaître pour chaque projet avancé*)

-1 Le responsable du projet *Pour chaque projet, les équipes participantes désigneront un coordonnateur scientifique*

- 2 la ou les équipes labellisées associées – plate forme associée
- 1 la nécessité d'une grande cohorte pour répondre à la question et le nombre de patient nécessaire
- 2 le type de matériel dont il a besoin: données clinique, matériel biologiques, lames en paraffine ou blocs)
- 1 la réalisation dans le cadre du calendrier du projet
- 1 les financements déjà obtenus pour sa réalisation (faisabilité) **le présent AAP ne finance pas les projets proprement dit**

Ces projets seront déclinés en 2 volets:

1- Etudes Biologiques (déjà beaucoup de projets!!, schématiquement)

- Etude des polymorphismes génétique (Marc Sanson)
- Famille « à cancer et à gliome » (François Ducray, Jérôme Honnorat)
- Evolution des cibles de l'angiogénèse entre diagnostic initial et récurrence ²
- Annotation moléculaire des GB par étude du méthylome et du transcriptome. (Jean Mosser)
- Validation de nouveaux marqueurs protéiques dans le GB (P Menei)
- Caractérisation moléculaire des gliomes « triples négatif » (Dominique Figarella)

2- Etudes Epidémiologiques-Santé Publique (épidémiologie analytique et santé publique)

CES DEUX VOLETS SONT ESSENTIELS ET LEUR ARTICULATION EST LA DIFFICULTE PRINCIPALE DE CE DOSSIER, comme premier projet, nous proposons:

-D'identifier les causes de différence d'incidence et mortalité dans deux populations du canceropôle GO. Les rapports 2010 du Registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée montrent que les taux d'incidence étaient supérieurs, en Loire-Atlantique, aux estimations d'incidences régionales et nationales en France pour le cancer du SNC, chez l'homme (7.2/100 000 en Loire-Atlantique vs 5.7/100 000), les taux d'incidence sont identiques aux estimations d'incidences régionales et nationales pour la Vendée. Il existe de plus une surmortalité de ces cancers en Loire Atlantique, ce qui n'est pas retrouvé en Vendée. Le Registre Loire-Atlantique/Vendée appartient au réseau FRANCIM qui regroupe l'ensemble des Registres français de cancers généraux et spécialisés qualifiés par le CNR. Les Registres généraux couvrent 15 départements français dont l'Hérault ([en lien avec le recensement national](#)), la Gironde ([en lien avec I Baldi](#)), et le Tarn qui sont sur le territoire du Cancéropôle GSO.

-le projet Lyonnais sur les familles pourrait constituer un pont intéressant, les GB des sujets jeunes pourraient aussi être le point de départ d'une étude d'épidémiologie moléculaire.

Mais il faut bien sur que les équipes des registres Gironde, comme le Recensement National écrivent un (ou plusieurs) projets de recherche. Je propose de colliger les projets de recherche médicaux (**TACHE N°6**) - Luc Bauchet et Isabelle Baldi pourraient être responsables du volet Epidémiologie-Santé Publique, et colliger ces projets (**TACHE N°7**)

Le projet doit définir le(s) type(s) de collections(s) autour duquel il est construit : Ce sont les gliomes grade 2, 3, 4 dont il existe un prélèvement tumoral dans une tumorothèque certifiée, et dont les données cliniques, sont collectées de façon plus ou moins complète dans les bases de données cliniques existantes. Le complément des items du CRF se fera à partir du dossier clinique source. Il faut définir deux étapes:

1- Enregistrement rétrospectif des gliomes de grade 2 et 3, référencés en tumorothèque, encore vivants, période 2011-2006) (*cette priorisation par grade a été suggérée par plusieurs d'entre vous et se justifie par la rareté et la longue durée d'évolution. Le caractère « vivant » permettra la signature du "consentement pour étude génétique identifiante" manquant généralement pour les prélèvements de ces périodes. Elle a*

l'inconvénient de pénaliser les centres spécifiquement intéressés par le GB, la réponse définitive sera donnée par l'état des lieux)

2 – Enregistrement prospectif des gliomes 2, 3 et 4 à partir de ????? (J'ai pour l'instant du mal en absence de données numériques précises, et des demandes des épidémiologistes à définir une date)

(Il est donc impératif de faire un état des lieux de l'existant, avec des notions précises du nombre de gliomes 2, 3, 4 référencés dans les Tumorothèque de chaque centre participant, de 2006 à 2011, et parmi eux, ceux bénéficiant 1) d'un consentement pour " recherche médicale et scientifique"; 2) d'un consentement pour « Analyse Génétique Identifiante »; 3) de sang en sérothèque. Cet état des lieux nous permettra d'apprécier la cohorte, de confirmer les dates d'inclusion, d'évaluer le temps de TEC nécessaire par centre et donc de monter le budget, Il faudra aussi évaluer ce que représente en nombre l'inclusion prospective des gliomes tous grades, stockés en tumorothèque) **TACHE N°8**

-Le traitement des données

L'objectif doit être précis et les informations exploitées cohérentes avec cette finalité. (D'où l'importance de projets de recherche de qualité associés)

Les conditions de transfert de données, les droits d'accès aux données, localement et dans les bases de données communes, les conditions de centralisation et de mise en commun de l'ensemble des données clinicobiologiques :

La **GRATUITE** d'accès aux données cliniques est indispensable, l'accès des échantillons tumoraux restent payant en fonction des gestions propres à chaque tumorothèque et les projets de recherche biologique devront prendre cela en compte.

L'**ACCES LIBRE**, pour chaque centre est garanti par la structure BDC locales connectées à une BDC centralisée. L'accès à la BDC centralisée est à discuter, via un code donné aux coordinateurs locaux de chaque centre participant ou au coup par coup par un code temporaire après discussion du Conseil Scientifique. L'accès par des équipes non participantes ou laboratoire privé devra être discuté par le Conseil Scientifique, ces situations seront à prévoir dans la charte, l'utilisation du matériel biologique est prioritaire pour les projets prédéfinis, à discuter par le conseil scientifique ensuite)

-Assurance qualité et réglementation

La mise en place de procédures d'assurance qualité communes devra être planifiée (l'expérience de POLA devrait grandement aider la réalisation de ce point. La mise en place d'automatismes informatiques pour rappel de suivi et alerte automatisée de la TV vers la BDC centrale font partie des procédures d'assurance qualité. Pour ce qui est du contrôle qualité versus tumorothèque, cela va de soit si elle est certifiée)

L'utilisation de documents identiques dans les centres partenaires, et adaptés au degré

d'informa

Dispositions générales pour le financement

La subvention est attribuée pour une durée de trois ans. Il faut en tenir compte dans le calendrier et la faisabilité des projets de recherche associés

Le budget du projet pourra financer : de l'équipement, du fonctionnement, du personnel.

(Le budget devrait prioritairement financer du temps de TEC pour saisie rétrospective et prospective de l'eCRF sur les centres participants, ce temps sera géré localement par les CRC, plate forme de recherche clinique de Cancéropôle, Centre de Traitement de Donnée, etc.. au choix. C'est à mon avis le facteur de réussite principal, il faut aussi financer le centre de Data management (la plate forme de recherche clinique du CGO avait déjà débloqué qqn moyens pour sa propre BDD, ce sera cela de moins à financer, + une ligne budgétaire pour réunion et diffusion

Version 4 du 29 07 2011

de l'information.) Il paraît souhaitable que les projets épidémiologiques se fassent sur cette collection ou sur les registres, et n'émergent eux aussi que sur du temps TEC.

Il est acquis que les frais de tumorotheque sont déjà budgétisés et que le financement va dans la saisie de données et leur gestion et non pas dans les frais de conservation ou mise à disposition des échantillons.

Pour info, les réseaux et sites WEB des Cancéropôles et TV sont excellents et pourront être d'excellents outils d'information/diffusion (*tableau de bord annuel à mettre à disposition du public*)

Mise forme, partie administrative, traduction: TACHE N°10

Recueil des données administratives de chaque centre, des identités et coordonnées des coordinateurs locaux et groupe de travail locaux, des Organismes bénéficiaires de la subvention, obtention de la page de description des équipes (1 page maximum par équipe – Tahoma 11 pts) et préparation de la traduction (*délai d'un traducteur pour un doc de 20 pages + relecture??*)

Enfin, diffusion du projet:

Définir rapidement 2 listes de diffusion eMail: TACHE N°11

1-des contacts qui ont participé à la rédaction du projet

2-de diffusion/ information: (je propose le mailing de l'ANOCEF et de la SFNCH, Société Neuropathologie)

Calendrier:

1-Calendar pré dépôt de projet (dépôt 19 septembre minuit)

Priorisation des taches:

TACHES a à réaliser très très rapidement, la rédaction précise du dossier nécessite ces éléments+++

TACHE N°3, TACHE N°4, TACHE N°8, TACHE N°11, TACHE N°12

TACHES moins urgentes à finaliser fin Aout

TACHE N°1, TACHE 2, TACHE N°5, TACHE N°6, TACHE N°7, TACHE N°9, TACHE N°10

Qui s'attaque aux différentes TACHES?? Je fais quelques propositions, c'est totalement open, il faudrait répartir la charge sur les centres participants, tout en tenant compte des périodes de vacance...

TACHE N°1: Ph Metellus, O Chinot, quelqu'un de POLA et du CGSO.....

TACHE N°2 ; D Figarella, A Rousseau, ...

TACHE N°3: Isabelle Baldi??.....

TACHE N°4: P Menei En cours

TACHE N°5:?

TACHE N°6: P Menei

TACHE N°7: Luc Bauchet et Isabelle Baldi

TACHE N°8: Cette tache est le préliminaire essentiel au projet+++ D Figarella, MH Mauboussin débuté lundi 1^{er} aout

TACHE N°9: MH Mauboussin, M Denyset, aidées par Caroline Dehais

TACHE N°10 M Denyset

TACHE N°11 M Denyset, P Menei Fait

TACHE N°12 M Denyset, Tanguy Roman (DM CGO), Lilian Laborde (DM CPACA), C Dehais (POLA), Yannick Marie (DM POLA et Pitié) En cours

2- Calendrier du projet

Il faut envisager un semestre pour la mise en place du réseau informatique ([confirmé par Tanguy Roman du Cancéropôle GO](#)), information dans les centres, mise en place des docs d'information et de consentement unique.

[Pour l'inclusion des tumeurs, deux stratégies s'offrent à nous:](#)

1ère année: rentrée rétrospective et prospective des grades 2, 3 encore vivant dans la BDD clinique

2ème année rentrée prospective de tous les grades

3ème année rentrée prospective de tous les grades

ou

1ère année: rentrée rétrospective de tous les gliomes des grades 2, 3, 4 de 2011-2010 et prospective pour tous les gliomes grade 2, 3, 4 opérés

2ème année rentrée rétrospective de tous les gliomes des grades 2, 3, 4 de 2009-2008 et prospective pour tous les gliomes grade 2, 3, 4 opérés

3ème année rentrée rétrospective de tous les gliomes des grades 2, 3, 4 de 2006-2005 et prospective pour tous les gliomes grade 2, 3, 4 opérés

Ce choix très important reste à définir précisément en fonction des données numériques des tumeurs que nous donnera l'état des lieux, et des projets d'épidémiologie, doivent être prioritaires **LE REALISME** et la **FAISABILITE**

Financement

Evaluation actuelle:

-Mise en place de la BD cliniques et du réseau avec les autres BDC (sur une base de 5 centres participants) et tumorothèques (prestation réglée à la Plate Forme de Recherche Clinique du Cancéropôle Grand Ouest) + suivi, maintenance, fonctionnement pour 5 ans: 65 000€ TTC

-Temps Technicien de Recherche Clinique (permet l'emploi de TEC locaux): ½ h par patient (ou 1 heure pour 3 patients selon certains, cela reste à préciser), réglé aux centres participants en fonction du nombre de patient inclus. Le coût horaire moyen est en train d'être évalué dans différents CRC.

-Ligne budgétaire pour réunions, transports, communication (sur ce dernier point, je pense que l'on pourra communiquer grâce aux sites web des Cancéropôles, probablement sans coût supplémentaires! A confirmer) l'ensemble de cette ligne reste à évaluer

Enfin, il faudra bien sûr aborder le problème de la pérennisation de cette BCB, vu l'incertitude du « paysage cancérologique » à moyen terme: devenir des Cancéropôles, deuxième tour des CIRIC, budgets en baisse, etc., il faudra certainement naviguer à vue!