

ALTITUDES-1508

COHORTE PROSPECTIVE AVEC BASE CLINICO-BIOLOGIQUE NATIONALE DES CAS INCIDENTS DE TUMEURS DESMOÏDES Projet ALTITUDES

Promoteur :

Centre Oscar Lambret - Lille

(Pour le Groupe Sarcome Français, GSF/GETO)

Coordonnateur :

Docteur Nicolas PENEL – Centre Oscar Lambret

Co-coordonnateur :

Professeur Sébastien SALAS – CHU Timone

METHODOLOGIE

✓ Recherche interventionnelle prospective multicentrique nationale avec construction d'une BCB sur 3 ans avec tumorothèque virtuelle annotée et biothèque.

✓ **Réglementaire:**

- Avis favorable CPP 21 décembre 2015
- Autorisation de l' ANSM 20 novembre 2015

✓ Début de l'étude: Mars 2016

✓ Fin de l'étude: Juin 2021

✓ Durée de recrutement: 3 ans

✓ Nb de patients attendus: **600**

✓

INTERVENANTS

✓ **Investigateurs :**

- 34 centres en France

✓ **Analyse de l'ADN constitutionnel (Etude Ancillaire) :**

- Aurélie Fabre – Timone Enfant, Unité de génétique Clinique, Marseille

✓ **Analyse de l'ADN circulant (Etude Ancillaire) :**

- Frédéric FINA – DT plateforme d'oncogénétique somatique, Marseille

✓ **Data management et analyse statistique :**

- Unité de méthodologie et de biostatistique - COL

OBJECTIF PRINCIPAL CRITERES D'EVALUATION

| 1: OBJECTIF PRINCIPAL | 1: CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL |
|--|--|
| <p>Constituer au niveau national, la plus grande cohorte de tumeurs desmoïdes (TD), annotée aux plans clinique, mutationnel et évolutif.</p> | <p>Les cas incidents sont définis comme ceux diagnostiqués à partir du 01/01/2016 sur le territoire français, cas confirmés par un second avis anatomo-pathologique au sein du réseau RRePS</p> |

OBJECTIFS SECONDAIRES CRITERES D'EVALUATION (1/3)

| OBJECTIFS SECONDAIRES 1/ 3 | CRITÈRES D'ÉVALUATIONS SECONDAIRES 1/3 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Décrire les modalités de prise en charge des patients atteints d'une TD et leur devenir, • Décrire le lien entre la polypose et les cas incidents de TD, • Décrire la proportion de cas caractérisés par une mutation somatique de CTNNB1, • Identifier les facteurs pronostiques d'évolutivité tumorale, | <ul style="list-style-type: none"> • Description de la prise en charge, • Recherche d'une polypose par chromoscopie systématique du colon droit et sigmoïde, chez les patients adultes • Recherche systématique d'une mutation somatique de la CTNNB1 au sein du réseau RRePS, • Courbes de survie (Kaplan-Meier), test de Log-rank et modèle de Cox univarié. |

OBJECTIFS SECONDAIRES CRITERES D'EVALUATION (2/3)

OBJECTIFS SECONDAIRES 2/ 3

- Décrire l'**impact** de la survenue de **grossesse** sur l'évolution d'une TD,
- Décrire l'**impact** des différentes **stratégies thérapeutiques** usuelles de façon globale et dans des sous-groupes homogènes de patients à risque différent sur la récurrence et la survie sans progression,

CRITÈRES D'ÉVALUATIONS SECONDAIRES 2/3

- Taux de récurrence (pour les patientes en rémission au début de grossesse) ou de progression selon RECIST (pour les patientes présentant une persistance évolutive au début de la grossesse),
- Meilleure réponse et survie sans progression selon RECIST 1.1

OBJECTIFS SECONDAIRES CRITERES D'EVALUATION (3/3)

OBJECTIFS SECONDAIRES 3/ 3

- Décrire l'**impact** aux niveaux **psychologique, émotionnel, social** et de la **qualité de vie** des différentes **stratégies thérapeutiques** usuelles et la résistance au traitement, au niveau individuel et populationnel

CRITÈRES D'ÉVALUATIONS SECONDAIRES 3/3

- Conséquences de la maladie au moment du diagnostic et un an après le diagnostic selon les différents traitements mis en œuvre:
 - niveau de douleur (EVA),
 - Retentissement psycho. (éch. HADS),
 - qualité de vie (QLQC30),
 - situation professionnelle,
 - statut marital,
 - situation financière.

CRITERES D'ELIGIBILITE

✓ Critères d'inclusion

- **Cas incident de TD** pris en charge en **France**,
- **Confirmation du diagnostic** dans le **réseau RRePS** (incluant recherche systématique d'une **mutation de CTNNB1**),
- Signature du consentement éclairé (les 2 parents pour les enfants) pour les prélèvements sanguins, les différents questionnaires et la collecte d'informations patient
- Sujet affilié à la Sécurité Sociale

✓ Critères de non inclusion

- Personne privée de liberté/sous tutelle (y compris curatelle)
- Personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement
- Refus du patient



SCHEMA DE L'ETUDE

Bilan d'inclusion

Recueil de données cliniques – Evaluation douleur/anxiété/qualité de vie – Planification coloscopie avec chromoscopie – *Collection biologique (optionnelle, sur 300 pts)*

SCHEMA DE L'ETUDE

Bilan d'inclusion

Recueil de données cliniques – Evaluation douleur/anxiété/qualité de vie – Planification coloscopie avec chromoscopie – *Collection biologique (optionnelle, sur 300 pts)*

Echelle EVA

Questionnaire HADS

Questionnaire
QLQC30

Formulaire situation
professionnelle –
statut marital –
situation financières

SCHEMA DE L'ETUDE

**Bilan
d'inclusion**

Recueil de données cliniques – Evaluation douleur/anxiété/qualité de vie – **Planification
coloscopie avec chromoscopie** – *Collection biologique (optionnelle, sur 300 pts)*



Uniquement chez patients
adultes

SCHEMA DE L'ETUDE

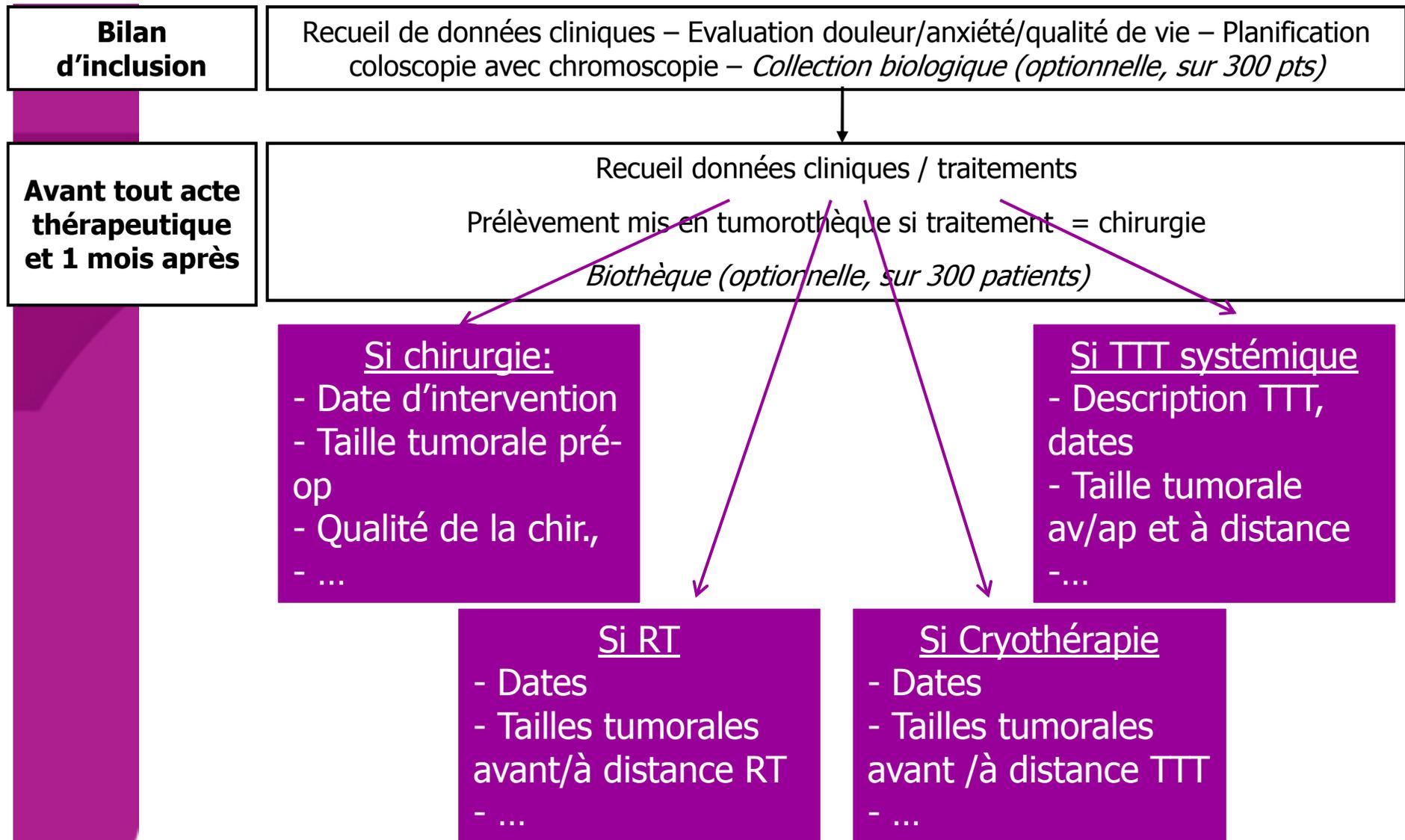
Bilan d'inclusion

Recueil de données cliniques – Evaluation douleur/anxiété/qualité de vie – Planification coloscopie avec chromoscopie – *Collection biologique (optionnelle, sur 300 pts)*

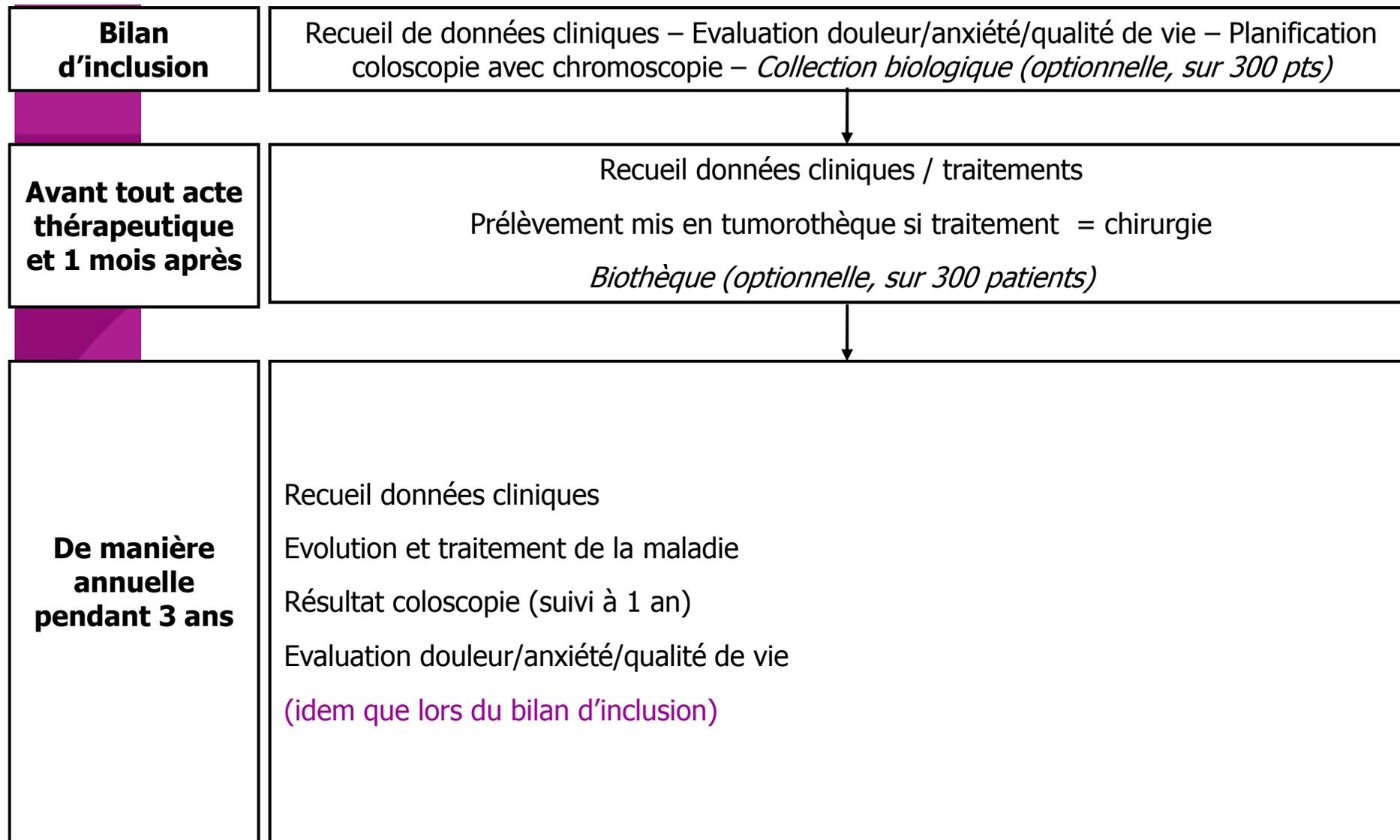
Avant tout acte thérapeutique et 1 mois après

Recueil données cliniques / traitements
Prélèvement mis en tumorothèque si traitement = chirurgie
Biothèque (optionnelle, sur 300 patients)

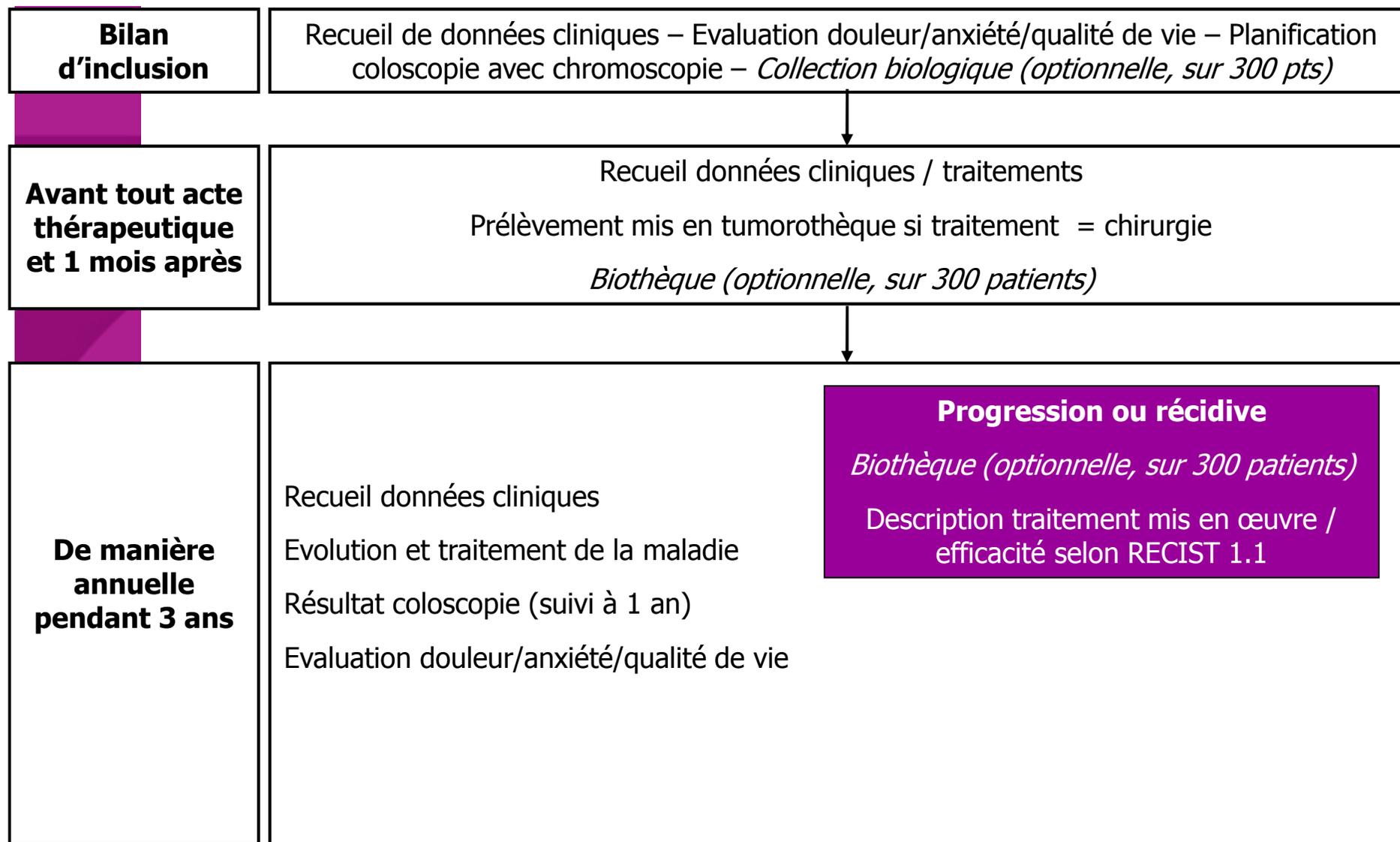
SCHEMA DE L'ETUDE



SCHEMA DE L'ETUDE

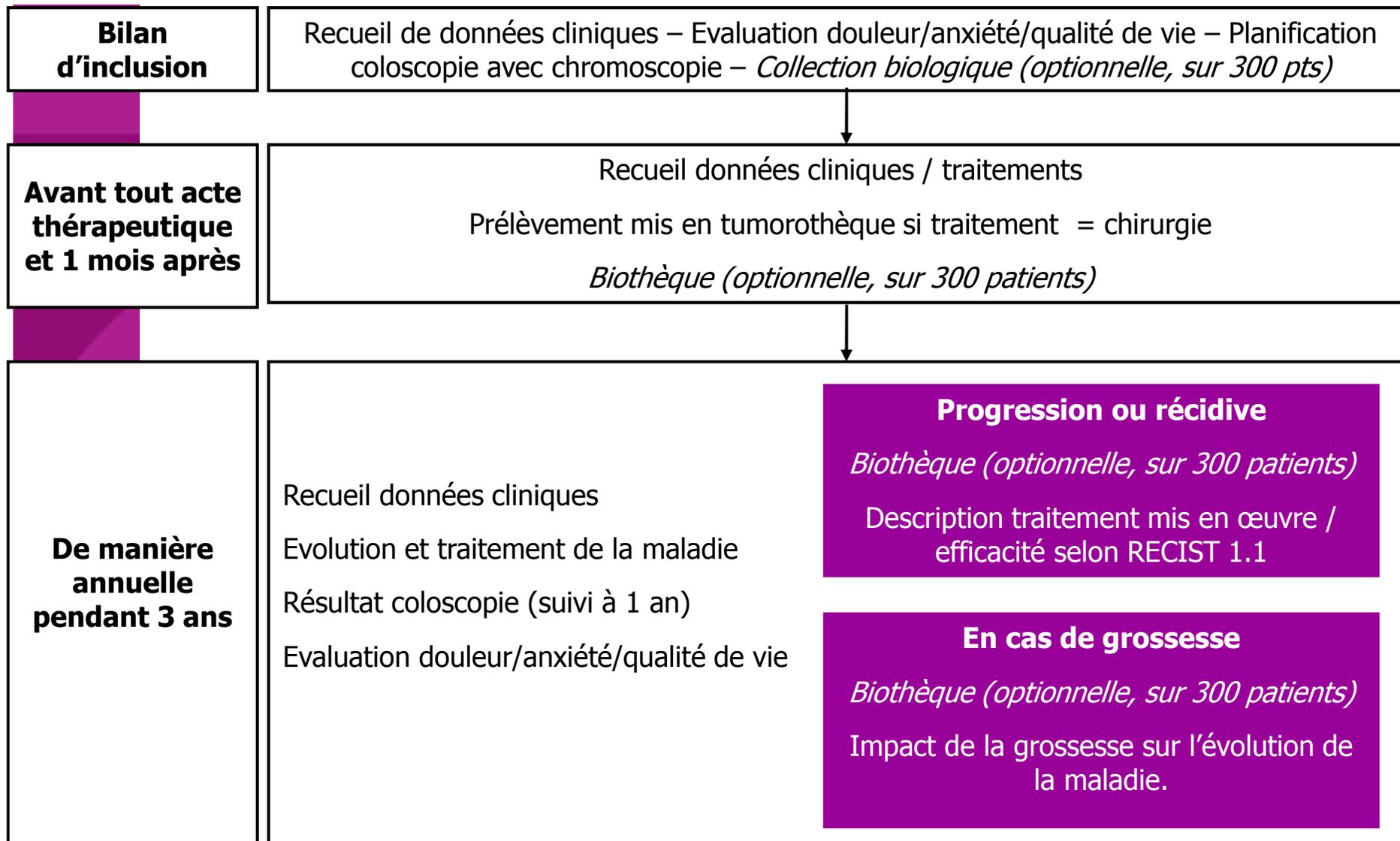


SCHEMA DE L'ETUDE





SCHEMA DE L'ETUDE



ETUDE ANCILLAIRE (1/3)

OBJECTIFS EXPLORATOIRES

- Déterminer le taux de mutation APC et CTNNB1 constitutionnel/somatique,
- Démontrer que les mutations APC et CTNNB1 sont deux anomalies moléculaires mutuellement exclusives,
- Corréler taux de mutation somatique et constitutionnelle du gène APC,
- Rechercher d'autres anomalies moléculaires pour les patients sans mutation APC/CTNNB1,
- Déterminer la sensibilité et la spécificité de la technique d'extraction des acides nucléiques libres circulants,
- Rechercher des facteurs pronostiques d'évolutivité tumorale,
- Rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

ETUDE ANCILLAIRE (2/3)

| | ADULTES | MINEURS | |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Bilan d'inclusion | 2 tubes EDTA 10 mL | 2 tubes EDTA 5 mL | Extraction ADN constitutionnels |
| | 2 tubes EDTA 10 mL | 2 tubes EDTA 5 mL | Extraction ADN libre circulant |
| | 1 tube EDTA 10 mL | 1 tube EDTA 10 mL | Conservation recherches ultérieures |
| Avant tout acte thérapeutique et 1 mois après | | | |
| | 2 tubes EDTA 10 mL | | Extraction ADN libre circulant |
| En cas de progression de la maladie | | | |
| Grossesse | | | |
| | 2 tubes EDTA 10 mL | | Extraction ADN constitutionnels |

ETUDE ANCILLAIRE (3/3)

- ✓ Dans certains centres:
 - disposant d'un **centre de recherche biologique labellisé**,
 - acceptant de participer à cette étude optionnelle.
- ✓ 300 patients, adultes et mineurs de plus de 30 kg.
- ✓ Collection/préparation des échantillons selon procédures,
- ✓ Etiquetage puis conservation -80°C,
- ✓ Acheminement dans carboglace en fin d'étude:
 - Analyse de l'ADN constitutionnel :

Aurélie Fabre

Timone Enfant - Unité de génétique clinique.

CHU de Marseille – Hôpital de la Timone
 - Analyse de l'ADN circulant :

Frédéric FINA (PhD)

DT plateforme d'oncogénétique somatique

Laboratoire de Biologie Médicale AP-HM



20 centres ouverts
27 patients inclus
MERCI POUR VOTRE IMPLICATION