

Projet POLA : Prise en charge des tumeurs oligodendrogiales de haut grade

Introduction

Les tumeurs oligodendrogiales de haut grade de malignité comportent les oligodendrogliomes anaplasiques et les oligo-astrocytomes anaplasiques (ou gliomes mixtes anaplasiques). Ces deux types tumoraux correspondent à un grade III de l'OMS. Plus récemment, ont été individualisés les glioblastomes à composante oligodendrogiale, tumeur mixte de haut grade comportant des foyers de type glioblastome et des foyers oligodendrogiaux. L'OMS 2007 y associe également les tumeurs oligo-astrocytaires anaplasiques avec nécrose. (grade IV OMS). Ces tumeurs posent des problèmes de classification, d'évaluation pronostique et de prise en charge thérapeutique. Ces difficultés ont conduit l'ANOCEF à proposer comme thème prioritaire l'harmonisation de la prise en charge et le développement des recherches sur les tumeurs oligodendrogiales de haut grade. La première étape du projet est de mettre en place une cohorte nationale prospective regroupant les données cliniques, radiologiques, pathologiques, thérapeutiques et moléculaires de ces tumeurs.

C'est dans cette perspective que le réseau POLA (prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques) de collaboration multicentrique et multidisciplinaire a été créé en 2008 en réponse à l'appel d'offre de l'INCa « cancers rare de l'adulte ». Ce projet a été labellisé en Juin 2009. Le réseau POLA s'articule autour d'un centre de référence bi-sites (Paris-Salpêtrière et Marseille-La Timone) et de centres de compétences régionaux couvrant l'ensemble du territoire.

Dans un premier temps, le réseau POLA continuera à faire porter ses efforts sur les oligodendrogliomes anaplasiques purs. Dans un deuxième temps, les gliomes mixtes anaplasiques et les glioblastomes à composante oligodendrogiale seront aussi inclus.

I Organisation et fonctionnement du réseau POLA

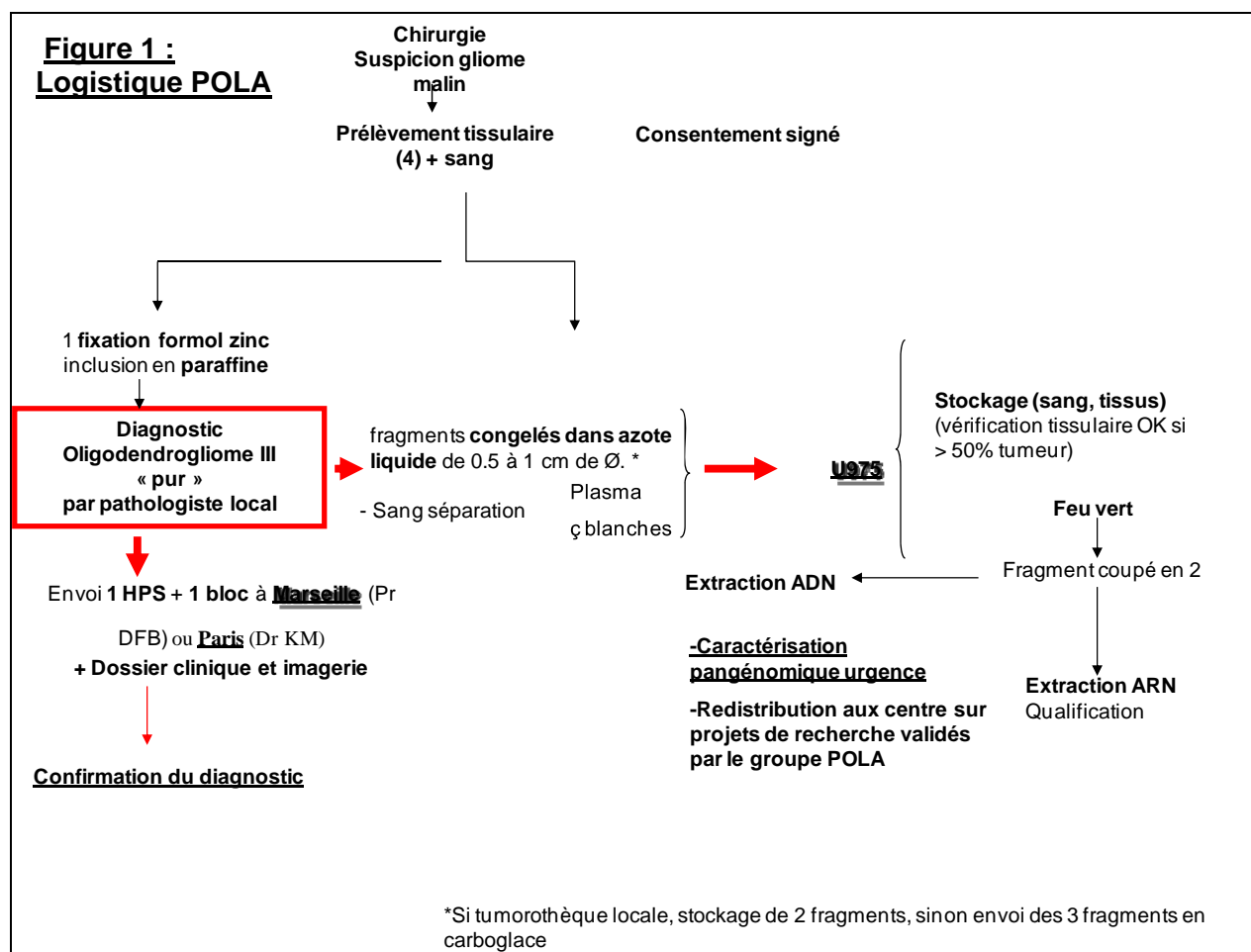
1) Relecture systématique et analyse pangénomique de tous les cas d'oligodendrogliomes anaplasiques détectés au sein du réseau (cf Figure 1 : logistique Pola).

-La relecture des lames est systématiquement faite le plus rapidement possible dès que le diagnostic est posé par un anatomo-pathologiste du réseau POLA. Les lames sont revues de façon centralisée par le Pr D Figarella-Branger (Marseille). Les lames des patients de Marseille sont revues à la Salpêtrière par le Dr Karima Mokhtari. Ce travail de relecture systématique est complété par une revue tri-annuelle de l'ensemble des lames par un groupe de 4 pathologistes experts (Anne Juvet, Lyon ; E. Uro-Coste, Toulouse ; K. Mokhtari, Paris ; D Figarella-Branger, Marseille) auquel sont conviés tous les pathologistes du réseau. De plus

pour les cas douteux, le professeur Dominique Figarella-Branger s'est engagée à faire une pré-sélection sur images transmises par e-mail (cf listes des contacts pola en fin de document). Après cette première analyse, Madame Figarella Branger conclut sur l'intérêt de déclencher le protocole POLA (envoi des lames/blocs/ fiche d'inclusion/imagerie à Marseille pour la relecture et envoi du matériel biologique/fiche d'inclusion à la Pitié pour le génotypage).

-L'étude moléculaire est également faite en urgence (site Salpêtrière) **dès que le diagnostic est posé par l'anatomo-pathologiste local**. Le génotypage est fait sur des puces d'oligonucléotides (puce illumina) sur l'ensemble des chromosomes. Le résultat est envoyé aux médecins une à deux semaines après réception des échantillons.

-L'inclusion dans la base de données POLA (données cliniques et radiologiques) est réalisée après confirmation du diagnostic lors de la lecture centralisée.



Un patient incluible doit :

- être mis au courant du projet POLA et doit signer un consentement éclairé. La famille peut être sollicitée pour la signature du consentement si l'état neurologique du patient ne lui permet pas de le faire. (Cf documents annexe 1)

- être suivi par le centre de compétence qui fournira les données radiologiques des patients sur cd, les données cliniques, les données thérapeutiques et le suivi du patient.

Au niveau du matériel histologique, l'idéal est de fournir un maximum de **prélèvements congelés**. Le centre de référence doit en effet pouvoir stocker un fragment tumoral en azote liquide, extraire l'adn pour le génotypage et extraire de l'arn. Pour les petits fragments tumoraux, le génotypage est prioritaire.

En cas de non congélation (opération en urgence, biopsie), le génotypage peut être fait par la technique d'analyse de perte d'hétérozygoté (loh). Cette technique nécessite le sang du patient mais elle est beaucoup moins résolutive que la technique illumina.

La récupération du sang ne **doit pas retarder l'inclusion du patient**. Le sang n'est pas indispensable pour le génotypage sur puce illumina. Toutefois le sang permet d'éliminer les polymorphismes liés à l'individu et de mettre en place une banque pola de bonne qualité. **Le sang peut être envoyé en différé.**

2) Harmonisation de la prise en charge thérapeutique des patients (cf figure 2)

Au niveau thérapeutique, un référentiel de prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques purs a été validé par l'ensemble des participants du groupe POLA et par l'AG de l'ANOCEF. Ce référentiel privilégie la participation aux grands essais institutionnels nationaux et internationaux (cf infra). Pour les centres ne participant pas aux essais, des recommandations thérapeutiques ont été également établies.

Figure 2 : proposition de prise en charge

1p-19q intacts

- « **EORTC CATNON** » pour centres participants
- **Protocole R. Stupp** pour centres non participants

1p-19q délétés

- « **NCCTG-EORTC** » pour centres participants
- **RT seule** pour centres non participants

Finaliser « Temobic » d'abord. Propositions validées par le groupe le 28-03-08

la Pitié. Dans un deuxième temps, un groupe de relecture organisera régulièrement une analyse de toutes les imageries recueillies.

c) les données thérapeutiques

Trois fiches sont à remplir en fonction de la prise en charge du patient. Le centre de référence organise un recueil de ces fiches tous les trois mois. L'arc responsable du projet sollicite les centres de compétences par mail, par courrier ou par téléphone.

c.1 La radiothérapie

Étiquette Patient	Projet POLA	Cachet Hôpital
RADIOTHERAPIE		
INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE	IMAGERIE POST-OPERATOIRE	
Épilepsie <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	TDM <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/>
Céphalée <input type="checkbox"/>	Date: .../.../.....	
Troubles phasiques <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Stable par rapport à l'imagerie pré-opératoire.	
Troubles mnésiques <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> modification par rapport à l'imagerie pré-opératoire.	
Troubles cognitifs <input type="checkbox"/>	Mieux <input type="checkbox"/> Aggravé <input type="checkbox"/>	
Déficit sensitivo-moteur <input type="checkbox"/>		
Autres:		
Évaluation clinique post-opératoire: mieux <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> aggravé <input type="checkbox"/>		
RADIOTHERAPIE		
Date début RT:/...../..... Date fin RT:/...../.....		
Nom de radiothérapeute: Hôpital:		
Type de RT: Conformationnelle <input type="checkbox"/> : ___ Gy / ___ fractions / ___ Gy par fraction / durée ___ semaines. Énergie de rayon ___ MV		
Tumeur + oedème + 2cm: _____ Gy Tumeur + 2cm: _____ Gy		
Lit tumoral + 3cm: _____ Gy Lit tumoral + 1.5 cm: _____ Gy		
Schéma:		
RT seule <input type="checkbox"/>		
RT + concomitante TMZ 75mg / m ² / J <input type="checkbox"/>		
RT + concomitante TMZ 75mg / m ² / J + adjuvant TMZ 150-200mg / m ² / J1-J5 / tous les 28 Jours (STUPP) <input type="checkbox"/>		
RT + adjuvant TMZ 150-200mg / m ² / J1-J5 / tous les 28 Jours <input type="checkbox"/>		
Modification d'irradiation: non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>		
Motif de modification: toxicité clinique <input type="checkbox"/> toxicité biologique <input type="checkbox"/> autres:		
Remarques:		
Évaluation du fin de traitement: IK <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/>		
Bien tolérée <input type="checkbox"/> Mal tolérée <input type="checkbox"/> : sur le plan neurologique <input type="checkbox"/>		
Remarques:		
Corticothérapie: non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> :		
Antiepileptiques: non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> :		
Traitement programmé pour la suite:		

En ce qui concerne la partie radiothérapie, la fiche est à remplir par le centre de compétence en fin de RT. Il est important de préciser le schéma (RT seule, TMZ concomitant..) et le déroulement du traitement (modification du traitement en cours.....).

C2. La chimiothérapie standard (en dehors de l'association Campto-Avastin).

Étiquette Patient	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Projet POLA </div>	Cachet Hôpital																																			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> CHIMIOThERAPIE NON Campto-Avastin: TMZ, PCV, TEMOBIC, AUTRE </div>																																					
Date:/...../..... Taille:m; Poids: Kg, Surface corporelle:m ² Protocole: N° de cure: IK % Motif: traitement d'entretien standard <input type="checkbox"/> progression tumorale <input type="checkbox"/>																																					
INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE																																					
Épilepsie <input type="checkbox"/> Céphalée <input type="checkbox"/> Troubles phasiques <input type="checkbox"/> Troubles mnésiques <input type="checkbox"/> Troubles cognitifs <input type="checkbox"/> Déficit sensitivo-moteur <input type="checkbox"/> Autres: Évaluation clinique: mieux <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> aggravé <input type="checkbox"/>	<div style="text-align: center;">IMAGERIE</div> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ; TDM <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Date:/...../..... Prise de contraste : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Œdème : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Mieux <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Aggravé <input type="checkbox"/>																																				
TOLÉRANCE																																					
Tolérance clinique	Tolérance hématologique/biologique																																				
Nausées oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Vomissements oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Fièvre/infection oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Autres:	Taux PNN 10%L Nadir PNN 10%L Taux plqs 10%L Nadir plqs 10%L Taux Hb g/L Nadir Lym 10%L ALAT normal: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> UI/L ASAT normal: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> UI/L Créatinine normale: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> UI/L Autres:																																				
CHIMIOThERAPIE																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Nom du médicaments</th> <th>Route IV/PO</th> <th>Dosage _____mg/M²</th> <th>Dose totale</th> <th>Durée (J1, J2...)</th> <th>Modification de dose</th> <th>Motif de modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td>IV/PO</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td>IV/PO</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td>IV/PO</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td>IV/PO</td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Nom du médicaments	Route IV/PO	Dosage _____mg/M ²	Dose totale	Durée (J1, J2...)	Modification de dose	Motif de modification		IV/PO							IV/PO							IV/PO							IV/PO							
Nom du médicaments	Route IV/PO	Dosage _____mg/M ²	Dose totale	Durée (J1, J2...)	Modification de dose	Motif de modification																															
	IV/PO																																				
	IV/PO																																				
	IV/PO																																				
	IV/PO																																				
MEDICAMENT DE SORTIE																																					
Corticothérapie: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> : Antiépileptique: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> : Anticoagulant à dose prophylactique/curative: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> : Prophylaxie Pneumocystose Carri I: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> : EPO: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> G-CSF: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Autre:																																					

Cette fiche nous renseigne sur :

- L'examen clinique du patient avant et pendant sa chimiothérapie.
- L'imagerie au moment de la chimiothérapie.
- Les agents cytotoxiques utilisés.
- La tolérance au traitement.
- Les traitements associés

Il sera demandé aux centres de compétences de remplir cette fiche tous les **3 mois** sauf en cas d'aggravation de la maladie nécessitant un changement thérapeutique.

C3. La chimiothérapie par Campto-Avastin

Projet POLA		Cachet Hôpital				
Étiquette Patient		CHIMIOThERAPIE AVEC Campto-Avastin				
Date:/...../..... Taille: m, Poids: Kg, Surface corporelle: m ² N° de cure: IK ... %						
INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE						
Épilepsie <input type="checkbox"/> Céphalée <input type="checkbox"/> Troubles phasiques <input type="checkbox"/> Troubles mnésiques <input type="checkbox"/> Troubles cognitifs <input type="checkbox"/> Déficit sensitivo-moteur <input type="checkbox"/> Autres: Évaluation clinique: mieux <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> aggravé <input type="checkbox"/>	IMAGERIE Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ; TDM <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Date:/...../..... Hémorragie: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Prise de contraste: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Œdème: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Mieux <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Aggravé <input type="checkbox"/>					
TOLERANCE						
Tolérance clinique Nausées <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Fièvre/infection <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Épistaxis répétés <input type="checkbox"/> Douleur/crampe du Mbs inf <input type="checkbox"/> Thrombose veineuse profond <input type="checkbox"/> Embolie pulmonaire <input type="checkbox"/> Thrombose artérielle <input type="checkbox"/> Hémorragie intestinale <input type="checkbox"/> Occlusion/perforation intestinale <input type="checkbox"/> Dysphonie <input type="checkbox"/> Remarques:	Tolérance hématologique/biologique Taux PNN 10%L Nadir PNN 10%L Taux plqs 10%L Nadir plqs 10%L Taux Hb g/L Nadir Lym 10%L ALAT normal: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> UI/L ASAT normal: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> UI/L Créatinine normale: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> UI/L Bilirubinémie normale: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Protéinurie - <input type="checkbox"/> +/- <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Tension artérielle (TA):					
CHIMIOThERAPIE						
Médicaments	Route	Dosage	Dose totale (mg)	Durée (J1...)	Modification de dose	Motif de modification
Campto	IV mg/m ²				
Avastin	IV mg/Kg				
MEDICAMENT DE SORTIE						
Corticothérapie: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :						
Antiépileptique: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :						
Anticoagulant à dose prophylactique/curative: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :						
Prophylaxie Pneumocystose Carni I: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> : Bactrim faible/fort <input type="checkbox"/> Aérosol de Pentacarinat <input type="checkbox"/>						
EPO: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> G-CSF: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>						
Autre:						

Cette dernière fiche est identique à la précédente mais concerne la chimiothérapie par Campto-Avastin. Elle peut être changée si de nouveaux protocoles sont développés au sein du réseau Pola

d) le suivi des patients

Projet POLA		Cachet Hôpital
SUIVI DU PATIENT		
Étiquette Patient		
Motif : Après la chirurgie <input type="checkbox"/> Après les traitements(RT,CT.) <input type="checkbox"/> Soins palliatifs <input type="checkbox"/> Autre <input type="text"/>		
Date du recueil :		
Lieu du recueil : Consultation <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Courier <input type="checkbox"/> Téléphone <input type="checkbox"/>		
Situation professionnelle : temps plein <input type="checkbox"/> temps partiel <input type="checkbox"/> arrêt de travail <input type="checkbox"/> autres <input type="text"/>		
ETAT CLINIQUE		IMAGERIE
IK <input type="checkbox"/>		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ; TDM <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/>
Épilepsie <input type="checkbox"/>		Date: lieu de l'imagerie
Céphalée <input type="checkbox"/>		Commentaire
Troubles phasiques <input type="checkbox"/>		Taille de P.C.....
Troubles mnésiques <input type="checkbox"/>		CÉdème.....
Troubles cognitifs <input type="checkbox"/>		Mieux <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Aggravé <input type="checkbox"/>
Déficit sensitivo-moteur <input type="checkbox"/>		
Autres.....		
Évaluation clinique : mieux <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> aggravé <input type="checkbox"/>		
MEDICAMENT DE SORTIE		
Corticothérapie: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :		
Antiépileptique: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :		
Anticoagulant à dose prophylactique/curative: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> :		
Prophylaxie Pneumocystose Carnit: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Bactrim faible/fort <input type="checkbox"/> Aérosol de Pentacarinat <input type="checkbox"/>		
EPO: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> G-CSF: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Autre		
DECISION DE LA SUITE		
Reprise de la chirurgie <input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> RT <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> Continuer la surveillance <input type="checkbox"/>		
Motif: progression tumorale <input type="checkbox"/> Autre: <input type="text"/>		
Remarques:		
CHIRURGIE		ANATOMOPATHOLOGIE
Date: IK <input type="checkbox"/>		Nom anapathologiste:
Nom neurochirurgien:		Hôpital:
Hôp. de chirurgien:		N° bloc:
Exérèse: complète <input type="checkbox"/> subtotale <input type="checkbox"/>		Histologie: Oligodendrogliome Anaplasique oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
partielle <input type="checkbox"/> biopsie <input type="checkbox"/>		Commentaires:
Corticoïde:		
Anti-épileptique:		
Remarques:		INCLUSION : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
		Commentaires:

Cette fiche permet de suivre l'évolution du malade ainsi que d'éventuels changements de traitement.

La partie réintervention chirurgicale est à remplir si le patient subit une seconde intervention (récidive,....).

II Organisation du recours

Le recours et la multidisciplinarité sont intrinsèques au fonctionnement du réseau POLA en raison des relectures systématiques et de l'application d'un référentiel commun à tous les centres du réseau. Si besoin est, il existe 3 possibilités de recours dont 2 sont opérationnelles.

- 1) Au niveau régional, les centres de référence et de compétence organisent des RCP hebdomadaires ou bi-mensuelles, ouvertes à tous les praticiens de la région. Pendant ces RCP, les dossiers de patients inclus dans POLA ou les patients venant de centres

non participants peuvent être présentés pour une recommandation diagnostique ou thérapeutique prenant en compte le référentiel POLA.

- 2) Au niveau du centre de référence Salpêtrière, la RCP hebdomadaire est ouverte à l'ensemble des collègues qui souhaitent présenter ou envoyer un dossier de patient souffrant d'oligodendrogliome anaplasique. Si la discussion se fait sur dossier la réponse est donnée dans les 2 semaines maximums après réception du dossier (ou des lames si une relecture histologique est nécessaire). Si une consultation est demandée, l'engagement de délai de rendez-vous du centre de référence est d'une semaine pour un nouveau patient et de 2 semaines pour une demande de deuxième avis (après relecture des lames si nécessaire). Les recommandations sont saisies sur un logiciel (Ar-K-dos) et les comptes-rendus sont envoyés aux médecins référents.
- 3) Si ces modalités de recours ne sont pas suffisantes, une RCP nationale mensuelle regroupant des praticiens des centres de référence et de compétence sera développée. Cette RCP prendra la forme d'une téléconférence à partir de dossiers/documents rendus accessibles aux intervenants par téléchargement sur le site web de l'Anocef www.anocef.org dans une section dédiée et accessible avec code d'accès.

III Organisation de la tumorothèque- plasmathèque POLA

Les prélèvements des patients inclus dans le réseau POLA sont conservés dans une tumorothèque-plasmathèque dédiée (site Salpêtrière). L'exploitation de ces prélèvements à des fins de recherche se fera dans le respect de la « charte des investigateurs ». Pour tous patients inclus, le centre de référence conserve et stocke :

- 1) un fragment tissulaire en azote liquide. Pour les fragments de petite taille, la totalité du fragment tissulaire peut être utilisé pour le génotypage qui est prioritaire.
- 2) le plasma des patients inclus.
- 3) un extrait d'ADN tumoral et sanguin.
- 4) un extrait d'ARN (banque ARN POLA).

IV Organisation de la recherche sur les tumeurs oligodendrogliales de haut grade

Pour chaque patient un recueil des données d'inclusion, des données radiologiques, des données thérapeutiques, des données moléculaires, des données pathologiques est réalisé. L'exploitation épidémiologique de ces données collectées prospectivement devrait permettre de préciser l'incidence et la prévalence de ces tumeurs dans les bassins de population des centres du réseau POLA et fournir des indications précises sur l'impact d'une relecture centralisée et collégiale adossée à une étude moléculaire sur la fréquence des sous types tumoraux et la prise en charge des patients.

A côté de l'effort d'harmonisation nationale de la prise en charge des patients, le deuxième volet du projet POLA, tout aussi essentiel, est le développement de la recherche. La relecture

systématique (site de Marseille), les études moléculaires « au lit du patient » (site Salpêtrière), et l'enregistrement prospectif des annotations cliniques aboutissent à la constitution d'un outil unique de recherche.

La méthodologie de proposition, de conduite et de communication des données de recherche issues du projet POLA fait l'objet d'une « charte » validée par le groupe

Un premier projet, centré sur l'étude de l'épidémiologie génomique, transcriptomique et épigénétique des oligodendrogliomes anaplasiques soutenu par le programme « carte d'identité des tumeurs » de la Ligue Nationale Contre le Cancer est en cours. L'objectif est de proposer une nouvelle classification histo-moléculaire de ces tumeurs ayant une meilleure pertinence pronostique et thérapeutique que la classification morphologique actuelle de l'OMS.

Des groupes de recherche thématiques seront organisés par les membres du réseau pendant l'année 2010 :

- i) épidémiologie,
- ii) pathologie,
- iii) radiologie,
- iv) études moléculaires et translationnelles
- v) essais cliniques

Réseau POLA : proposition de calendrier sur 5 ans

1-Assurer dès la création opérationnelle du centre de référence (automne 2009) une prise en charge optimale de 100% des patients du réseau (centre de référence et centres de compétence) souffrant d'oligodendrogliomes anaplasiques. L'inclusion des gliomes mixtes anaplasiques et des glioblastomes à composante oligodendrogliale sera réalisée dans un deuxième temps lorsque les aspects logistiques auront été réglés dans tous les centres. Les modalités de prise en charge à respecter sont les suivantes:

- i) relecture histologique centralisée (site Marseille du centre de référence).
- ii) études moléculaires (site Paris du centre de référence).
- iii) respect des référentiels thérapeutiques (centres de référence et de compétence)
- iv) Suivi prospectif des patients (centres de référence et de compétence).

2-Assurer dès la création opérationnelle du centre (automne 2009) une activité de recours hebdomadaire clairement affichée au plan régional et national pour les professionnels et patients participant ou pas au réseau (consultations dédiées, RCP, et si besoin téléconférence avec section dédiée sur le site Web de l'ANOCEF).

3-Étendre dans les 5 ans le réseau POLA à l'ensemble du pays en se fixant pour cible l'inclusion de 80% des patients enregistrés dans l'observatoire national des tumeurs primitives du système nerveux central. (observatoire de Montpellier, Coordinateur Luc Bauchet).

4-Augmentation du nombre de patients inclus dans les essais cliniques internationaux par

an dans le centre de référence et les centres de compétence. Actuellement, les taux d'inclusion des patients sont de l'ordre de 20% dans le centre de référence mais ils sont de 0% dans plusieurs centres de compétence. La stratégie suivante sera appliquée :

i) soutien logistique aux centres de compétence pour que leur candidature soit retenue dans les principaux groupes de recherches internationaux (principalement EORTC qui occupe une place déterminante en Europe dans cette thématique). L'affiliation EORTC permet ensuite de rejoindre les grands groupes Nord-Américains dans le cadre d'efforts communs (exemple projet NCCTG-EORTC 26081 sur les oligodendrogliomes anaplasiques).

ii) augmentation des inclusions dans le centre de référence avec l'objectif de doubler les inclusions en 5 ans.

iii) Proposer au moins un nouvel essai clinique national sous l'égide de l'ANOCEF.

Conclusion

La démarche qui guide le projet du centre de référence POLA est de concilier très étroitement l'amélioration des soins et l'amélioration de la recherche sur une tumeur rare. Les deux démarches sont intimement liées puisque l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique pour le plus grand nombre aboutit à la constitution d'un outil de recherche de grande valeur, probablement unique en son genre.

-Cette démarche repose sur une logistique relativement lourde qui impose une collaboration multidisciplinaire très étroite et réactive à 2 niveaux. D'une part entre les sites du centre de référence et les centres de compétence et d'autre part entre les différentes disciplines qui concourent à la prise en charge des patients au sein de chaque centre de référence ou de compétence. POLA constitue ainsi un puissant levier de collaboration inter-centres et intra-centre appliqué au quotidien.

-Dans cette optique, une ambition du centre de référence POLA est de mettre en place et de valider l'organisation d'une structure collaborative nationale et régionale qui pourrait être appliquée à d'autres tumeurs rares du SNC.

Liste des principaux contacts

- Pr Jean-Yves Delattre
jean-yves.delattre@psl.aphp.fr, Tel : 01 42 16 03 85
Service de Neurologie Mazarin,
Hôpital de la Salpêtrière
47 boulevard de l'hôpital
75013 Paris Cedex 13
- Pr Dominique Figarella-Branger
dominique.figarella-branger@mail.ap-hm.fr, Tel : 04 91 38 55 28
Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie
Hôpital de la Timone
Chemin de l'Armée d'Afrique,
13005 Marseille
- Dr Karima Mokhtari
karima.mokhtari@psl.aphp.fr, Tel : 01 42 16 35 61.
Laboratoire de neuropathologie Raymond Escourolle
Hôpital de la Salpêtrière
47 boulevard de l'hôpital
75013 Paris Cedex 13
- Yannick Marie (ingénieur de recherche)
yannick.marie@upmc.fr
Tel : 01 42 16 21 57
UMR 975 Equipe du Pr Delattre
Batiment de la nouvelle Pharmacie
Hôpital de la Salpêtrière
47 boulevard de l'hôpital
75013 Paris Cedex 13
- Catherine Carpentier (ARC)
Catherine.carpentier@upmc.fr
Tel : 01 42 16 21 57
Fax : 01 45 84 80 08
UMR 975 Equipe du Pr Delattre
Batiment de la nouvelle Pharmacie
Hôpital de la Salpêtrière
47 boulevard de l'hôpital
75013 Paris Cedex 13





Annexe 1



CONSENTEMENT DE PARTICIPATION PROJET POLA

De Monsieur/Madame :

RECHERCHE : Constitution d'une banque de tumeurs neurologiques

INVESTIGATEURS :

J'ai été ou je vais être opéré(e) d'une tumeur du système nerveux. Le prélèvement opératoire va être analysé au plan histologique pour le diagnostic.

Un échantillon de ce prélèvement opératoire et un prélèvement de sang (2 tubes de 10 ml) peuvent également être utilisés dans un but de recherche et pour apporter un aide complémentaire au diagnostic.

Le but de la recherche est de mieux comprendre les mécanismes biologiques en cause dans le développement de ces tumeurs, et en particulier certaines anomalies qui touchent des gènes et des protéines cellulaires.

Les contraintes sont celles d'une simple prise de sang. L'échantillon tissulaire sera prélevé à partir de la pièce opérée. La recherche consiste à analyser cet échantillon tumoral et éventuellement à comparer les résultats avec ceux du prélèvement sanguin.

J'ai eu la possibilité de poser les questions qui me paraissent utiles et d'en recevoir des réponses claires.

L'existence d'un traitement automatisé d'informations nominatives me concernant et constitué dans le cadre de cette recherche (autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) m'a été indiqué, ainsi que les données qu'il contient. J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification concernant ces informations.

J'accepte librement et volontairement que mon prélèvement sanguin et/ou tumoral soit utilisé pour la recherche. Le fait de refuser ne portera pas atteinte aux relations que me doivent les médecins investigateurs. Mon consentement ne décharge en rien les médecins investigateurs de leurs responsabilités morales et légales et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai à tout moment demander des informations supplémentaires et revenir sur mon accord sans avoir à en expliquer les raisons. Il me suffira alors d'informer le médecin qui m'a délivré ce document.

Fait à, le

NOM

Prénom

Signature

Nom, Prénom et signature de l'investigateur :

Annexe 2

Charte d'accord POLA

Le projet POLA a pour objectif d'harmoniser les pratiques de prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques et de développer la recherche sur ces tumeurs.

Le projet est animé par JY Delattre avec l'aide de C Carpentier (technicienne) et de Y Marie (ingénieur).

Coordonnateurs Régionaux

Chaque centre est placé sous la responsabilité d'un coordonnateur :

Chaque coordonnateur est responsable de l'animation des équipes et du bon déroulement du projet dans son centre. Il organise la logistique du projet POLA dans son centre. Il s'assure de l'exhaustivité des inclusions et du respect du cahier des charges (recueil des consentements et relecture, envoi des prélèvements, transmission des informations cliniques et radiologiques, standardisation et suivi de la prise en charge). Il est l'interlocuteur lorsque des requêtes concernant des patients inclus dans son centre sont demandées (suivi des patients, actualisation de bases...). Il a toute liberté pour déléguer et répartir les tâches mais il reste porteur du projet et responsable POLA de son centre. Il peut proposer et conduire des travaux spécifiques (clinique ou de laboratoire) portant sur l'ensemble des séries à condition d'obtenir l'accord d'au moins les $\frac{3}{4}$ des coordonnateurs des centres actifs.

Groupe de Neuropathologie

Le groupe de Neuropathologie est animé par D Figarella-Branger.

Il est composé de D Figarella-Branger, K Mokhtari, E Uro-Coste et A Juvet.

Une première inclusion des patients est faite après double lecture urgente (pathologiste local + D Figarella-Branger pour patients hors Marseille et D Figarella-Branger + K Mokhtari pour les patients de Marseille). Les prélèvements seront placés dans des blocs de Tissus-Micro-arrays pour la réalisation d'éventuels projets ultérieurs.

De plus, le groupe organise des réunions de relecture régulières qui valident définitivement les inclusions. Les collègues pathologistes des centres participants sont bienvenus pour assister aux réunions de relecture.

Conduite de travaux de recherche et publications

-La première étape du projet POLA est de développer une harmonisation des pratiques et un recueil systématique de données standardisées pour une tumeur rare du SNC. Cette première étape qui durera au moins un an a pour objectif une amélioration des soins et la constitution d'un « outil » de recherche. Il n'y a pas de retombées académiques à prévoir à ce stade.

-Si cette première étape est concluante, la deuxième étape consistera à exploiter les données et à développer des projets de recherche.

. Tout projet de recherche (épidémiologique, clinique, radiologique, translationnel, fondamental...) devra être proposé par un coordonnateur de centre (même si le projet n'est pas directement conduit par lui) et obtenir l'accord d'au moins les $\frac{3}{4}$ des coordonnateurs des centres actifs (« centre actif » désigne un centre qui suit le cahier des charges du projet POLA). Le financement du projet sera obtenu par l'investigateur avec le soutien du groupe POLA. Des financements sont toutefois déjà prévus par la Ligue contre le Cancer pour des projets spécifiques portant sur la génomique (Paris), le transcriptome (Lyon), l'épigénétique (Paris, Bordeaux), la recherche de marqueurs de réponse thérapeutique (Marseille). Avant d'être entrepris ces projets seront présentés à l'ensemble des coordonnateurs pour validation (règle des $\frac{3}{4}$)

. Toute communication ou publication issues des résultats du projet POLA devra d'abord être présentée au groupe.



.L'accord de tous les coordonnateurs des centres ayant amené des données pour le projet soumis à communication/publication sera nécessaire.

.L'ordre des auteurs ne peut être anticipé avec précision. Outre la contribution de médecins ou scientifiques appartenant ou non au groupe POLA, on peut toutefois prévoir la règle d'au moins un auteur par centre actif. La position sera fonction du travail personnel de cet auteur et du nombre de patients inclus par le centre qu'il représente. Tous les collègues de chaque centre qui auront participé au projet POLA seront indiqués sur une liste « d'investigateurs » proposée par chaque coordonnateur de centre. Le statut d'investigateur autorise de mettre l'article dans ses titres et travaux.