« Etude épidémiologique, clinique et anatomopathologique d'une cohorte de patients atteints de cancers viro-induits après transplantation d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques.»
K-VIROGREF

Protocole v2.0 du 26/02/2014

Investigateur Coordonnateur
Pr Véronique Leblond
Service d'Hématologie clinique,
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Tel : 01.42.16.28.24 - Fax : 01.42.16.28.49
Mail : veronique.leblond@psl.aphp.fr

Co-Investigateurs Coordonnateurs :

Dr Véronique MOREL
Service d'hématologie clinique
Hôpital de la Pitié Salpétrière
47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris
Mail : veronique.morel@psl.aphp.fr

Dr Corinne Bezu
Service de gynécologie obstétrique
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine, 75020 Paris
Mail : roman.rouzier@tnn.aphp.fr

Pr Camille Frances
Service de dermatologie - allergologie
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine, 75020 Paris
Mail : camille.frances@tnn.aphp.fr

Pr Céleste Lebbé
Service de dermatologie
Hôpital Saint-Louis
1, Avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris
Mail : celeste.lebbe@sls.aphp.fr

Gestion financière:
Assistance publique – Hôpitaux de Paris
Site Pitié Salpêtrière- Charles Foix

Gestion des données
Dr Hélène Agostini
Unité de Recherche Clinique Paris-Sud
Hôpital Bicêtre
78, avenue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex
Tél : 01 45 21 20 48 - Fax : 01 45 21 36 51
Mail :helene.agostini@bct.aphp.fr

Investigateurs associés

- *Volet épidémiologique*

Dr Caroline Besson
Service d'hématologie biologique
Hôpital Bicêtre,
78, avenue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre

- *Volet caractérisation des tumeurs*

Pr Martine Raphaël (Lymphomes)
Service d'hématologie clinique
Hôpital Bicêtre,
78, avenue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre

Dr Annie Cortez (Tumeur Gynécologique)
Service d'anatomo pathologie
Hôpital Tenon
4 rue de la Chine
75020 Paris

Dr Maxime Battistella (Tumeur cutanée)
Service d'anatomie-pathologique
Hôpital Saint-Louis
1, Avenue Claude-Vellefaux
75010 PARIS

I. Introduction

a. Rationnel

Environ 6000 transplantions d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques sont réalisées chaque année en France (en 2010 l'agence de la Biomédecine a recensé 4708 greffes d'organe solide, 1671 greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques et 46833 patients porteur d'un greffon fonctionnel). Dans les suites de la transplantation, les porteurs d'une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques ont un risque relatif de cancer 3 fois plus élevé qu'une population du même âge, et ce risque augmente en fonction du temps, atteignant plus de 10% des patients après 10 ans de greffe d'organe et de 6% après 20 ans d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, tous types de cancer confondus en excluant les tumeurs cutanées. Cependant les données épidémiologiques en France sont encore parcellaires : il existe un registre K-GREF (étude épidémiologique, immunologique, pharmacogénétique et pathologique des cancers survenant chez les transplantés d'organe en ile de France) qui a colligé 161 patients –cas et 128 patients témoins (D. Samuel, M. Marty et C. Besson). Depuis le 1er janvier 1998, un Registre recensant tous les cas de lymphomes survenant après transplantation rénale a été mis en place en France, coordonné par l'équipe de Néphrologie-Transplantation du CHU de Strasbourg (Pr Bruno Moulin, Dr Sophie Caillard). Les 35 centres de transplantation rénale français adultes participent à cette étude. Entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2007, **500 cas** de lymphoprolifération post-transplantation ont été déclarés au Registre des Lymphomes, avec données cliniques et histologiques Le cancer représente donc aujourd'hui l'un des problèmes majeurs de la transplantation, avec deux types de cancer plus fréquents : les cancers cutanés et les lymphoprolifération. Le cancer du transplanté est dû en partie à l'immunosuppression non spécifique, favorisant la réplication de virus oncogènes qui s'illustre par le développement **de cancers viro-induits** tels que les lymphoprolifération liés au virus Epstein-Barr (EBV) (SIR : 8 (standard incidence ratio) le sarcome de Kaposi associé au virus HHV8 (SIR: 200), les cancers cutanés et anogénitaux liés au papillomavirus (HPV) (col de l'utérus : SIR 2 , Vulve et vagin : SIR : 22 , bouche et pharynx : SIR : 3, lèvres : SIR : 30) et les tumeurs de Merkel liées au polyomavirus (Odd ratio : 4.95)(Grulich AE Lancet 2007, Lanoy E Int J cancer 2009). Cette oncogenèse virale serait la marque d'une immunosuppression intense qu'il convient de diminuer pour traiter la maladie, éviter la récidive, ou l'apparition de métastases mais qui doit être maintenue à un niveau suffisant pour que le greffon reste fonctionnel.

Les cancers viro induits après transplantation constituent donc **un groupe hétérogène de tumeurs mais nécessitent des compétences communes**:

- **une expertise clinique** pour la prise en charge des patients et adapter leur immunosuppression car certaines tumeurs peuvent régresser à la baisse des immunosuppresseurs mais cela peut également exposer le patient à un rejet,
- **une expertise anatomopathologique** pour la caractérisation histologique des tumeurs et leur classification parfois très difficile et pour leur caractères viro induits,
- **une expertise virologique** pour la mise en évidence du virus impliqué,
- **une expertise immunologique** pour apprécier la qualité de la réponse immunitaire anti-virale
- et enfin **une expertise onco-hématologique pour la prise en charge thérapeutique des patients.**

Le nombre de patients par an ayant ces tumeurs rares est estimé à 100 patients par an.

Le traitement peut reposer sur de la diminution de l'immunodépression, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, et/ou immunothérapie, exposant donc ces patients immunodéprimés, ayant souvent plusieurs défaillances d'organes, à des complications sévères. L'accès à certaines thérapeutiques complexes comme les thérapies cellulaires antivirales (Cellules T cytotoxiques allogéniques anti EBV ou autre virus) par exemple est limité. Des mesures de prévention ou des traitements préemptifs doivent également être envisagés pour diminuer le risque dans cette population particulièrement exposée (étude des réactivations EBV, protocole de vaccination pour HPV etc..) ; parce que ces tumeurs sont rares et que les recommandations thérapeutiques sont mal connues ou absentes, leur prise en charge initiale s'avère parfois inappropriée, des référentiels doivent impérativement être élaborés. La prise en charge des patients est donc multidisciplinaire et fait appel à des domaines de compétence très différents.

b. Contexte - Réseau K-VIROGREF

Cette étude entre dans le cadre d'un projet plus global visant à structurer formellement la prise en charge des patients transplantés souffrant de tumeurs viro-induites, initié grâce à un financement de l'INCA (Appel d'offre pour structurer le soin et la prise en charge des tumeurs rares en France) et qui concerne quatre type de tumeurs :

- Lymphomes EBV induits
- Sarcomes de Kaposi (HHV8)

- Carcinomes ano-génitaux liés à l'HPV
- Tumeurs de Merkel liées au polyomavirus

Il s'agit dans un premier temps

- de structurer le réseau K-VIROGREF constitué de centres experts régionaux pluridisciplinaires autour d'un centre expert national bi-site hématologique (CHU Pitié-Salpêtrière) et dermatologique et gynécologique (CHU Tenon) *(Cf. Annexe 1)* et de mettre en place des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) de recours.
- de constituer, pendant 5 ans, une cohorte de patients porteurs de l'un de ces quatre types de cancer viro-induit post transplantation. Cette cohorte constituera une population de patients pris en charge de façon homogène et pourra servir de base pour des études cliniques de qualité.

Le choix des centres experts régionaux s'est fait en concertation avec les correspondants locaux pluridisciplinaires impliqués dans la prise en charge des tumeurs viro –induites au sein des réseaux existants (GELA, GOELAMS), réseaux dermato (groupe de travail « peau et transplantation » , réseaux gynéco, réseaux transplantation (GCIF et autres) réseaux de relecture anatomopathologique : Lymphopath, Réseau tumeurs rares gynécologiques pour les tumeurs génitales : RING (Réseau INterGynécopathologie), réseaux Herpès virus, réseaux de tumeurs cutanées au sein du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes et des tissus mous (RRePS) et des lymphomes cutanés. La création du réseau herpesvirus et cancer a été soutenus par l'INSERM afin de faciliter la conception et la mise en place de projets réunissant chercheurs fondamentalistes, biologistes et cliniciens préoccupés par les différents aspects du diagnostic, de la prise en charge et du traitement des cancers associés aux herpesvirus. Il regroupe actuellement la majeure partie des équipes de recherche fondamentale ou clinique travaillant sur les herpesviridae en France.
Les coordonnateurs régionaux appartiennent à diverses disciplines et s'engagent à structurer dans leur région les RCP régionales.

Chaque centre expert régional, placé sous la responsabilité d'un coordonnateur clinicien greffeur d'organe, dermatologue, gynécologue ou hématologue, s'engage à :

a. participer au réseau de référence des cancers viro-induits post transplantation, KVIROGREF
b. assurer un relai régional de recours pour le diagnostic et le suivi d'un patient atteint de cancer viro-induit

c. participer à l'amélioration des connaissances, en participant à la recherche et à la base de données épidémiologique

Chaque centre expert régional assure les missions suivantes :

a. Organiser la RCP régionale affichée et tracée.
b. Participer, si nécessaire, à la RCP de recours nationale
c. Organiser la filière de soins locale
d. Participer aux essais thérapeutiques
e. Enregistrer des données de tout nouveau patient dans une base de données nationale prévue à cet effet à l'aide d'un CRF électronique
f. Renseigner la tumorothèque virtuelle pour tout nouveau patient
g. Organiser la collecte des prélèvements nécessaires en cas d'étude translationnelle.
h. Participer à la rédaction ou à la relecture des Recommandations de Bonne Pratique

Ce réseau devrait pouvoir permettre de :

1) Assurer l'accès de tous les patients aux compétences pluridisciplinaires requises pour une prise en charge optimale de la maladie au diagnostic et dans le suivi

2) Offrir une possibilité de discussion pluridisciplinaire des dossiers avec avis collégial par des experts au plan régional et national

3) Augmenter le nombre de patients dont la prise en charge initiale et secondaire s'effectue sous la supervision d'une RCP (actuellement 50%-70% des lymphomes non-hodgkiniens (LNH), hétérogène pour les autres tumeurs sur le territoire français (50%-80%) avec augmentation du nombre de patients inclus dans les essais cliniques par an (5 à 10 inclusions/an en France dans l'essai LPT1)

4) Organiser la formation des soignants et information des patients et de leur entourage

II. Les objectifs de l'étude

a. Objectif principal

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques de la cohorte de patients constituée par le réseau KVIROGREF.

b. Objectifs secondaires

1) Créer des recommandations de pratique clinique intégrant des recommandations de prévention et de traitement préemptif (LNH EBV induit, HPV etc.). Adopter une stratégie consensuelle en tenant compte des cas particuliers pour la minimisation de l'immunosuppression.

2) Améliorer la caractérisation histologique, virologique et moléculaire des tumeurs viro induites (pour les LNH post transplantation : actuellement 20% des LNH PT avec un objectif de 50%, < 10% pour les autres tumeurs avec un objectif de 50%).

3) Constituer une collection biologique commune adossée à la base des données cliniques pour favoriser les études translationnelles.

4) Intégrer à cette étude épidémiologique nationale les données des registres existants, en particulier la base CRISTAL de l'Agence de la biomédecine

5) Etude ancillaire : constituer un fichier collectant les images histologiques des tumeurs. Ce fichier sera constitué secondairement et relier à la base de données cliniques de l'étude KVIROGREF. Pour cette étude ancillaire, les démarches réglementaires seront faites ultérieurement.

III. Méthode et population

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, clinique et anatomopathologique d'une cohorte de patients atteints de cancers viro-induits après transplantation d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques.

Il s'agit d'une étude, non interventionnelle, multicentrique, en ouvert et non randomisée

b. Population à l'étude

i. Recrutement de la population

Il est prévu de recruter 500 patients dans les 20 centres investigateurs à raison de 100 patients/an.

La population sera constituée de patients porteurs de l'un des quatre types de cancer viro-induit post transplantation, consultant dans un des centres investigateurs sur la période de recrutement et ayant signé le consentement éclairé de l'étude.

ii. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

- Homme ou femme d'âge supérieur à 18 ans
- Transplanté de foie, rein, cœur, poumon ou cœur-poumon, cellules souches hématopoïétiques dans un centre transplanteur investigateur de l'étude
- Déclarant un cancer viro-induit de tout type post-transplantation (sauf rechute d'un cancer avant greffe) : LNH post transplantation, sarcome de Kaposi, cancers ano-génitaux HPV induits, tumeurs de Merkel

Critères de non-inclusion

- Cancer comme indication de greffe (sauf pour le foie)

IV. Calendrier de la recherche

La durée de l'étude est de 5 ans avec une durée d'inclusion de 5 ans.
Dans le cadre de ce financement, la durée de suivi sera de 5 ans au maximum pour les premiers patients inclus. Cette durée de suivi sera plus courte pour les patients inclus ultérieurement.

V. Conception de la recherche

Les patients seront sélectionnés pour l'étude au moment des RCP et seront inclus dès lors qu'ils présenteront l'ensemble des critères d'inclusion et aucun des critères de non-inclusion.
Pour les patients vus en RCP avant l'autorisation de la recherche (CNIL), les données seront recueillies de façon rétrospective à partir du dossier source. Les prélèvements pourront alors être recueillis après signature du consentement lors d'une consultation dans le cadre du soin qui aurait lieu juste après l'autorisation de la CNIL.
Une note d'information sera remise aux patients préalablement à leur participation. Ils devront être informés de :

- l'objet de l'étude

- la nature des informations recueillies

- la constitution de biobanques (cellulothèque, plasmathèque) qui pourront faire l'objet d'études nichées ultérieure et l'utilisation des prélèvements à des fins d'analyses génétiques (DNAthèque)

- la possibilité de requalifier les prélèvements des tissus tumoraux réalisés dans le cadre du soin à des fins de recherche.

Chaque patient sera inclus après recueil du consentement écrit pour la recherche, la création de biobanques et les analyses génétiques. Patient et médecin investigateur conserveront chacun un exemplaire de ces documents.
Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité temporaire de recevoir l'information sur l'étude, le proche/personne de confiance pourra être informé(e) et signer le consentement. Dans ce cas, le patient signera le consentement de poursuite dès qu'il en aura la capacité.

VI. Statistiques

L'analyse statistique sera réalisée à l'URC Paris Sud (GH Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Hôpital Bicêtre) à l'aide du logiciel SAS® dans la version en cours au moment de l'analyse.
L'analyse suivra un Plan d'Analyse Statistique (PAS) validé par l'investigateur principal et le biostatisticien de l'URC avant le gel de la base de données de l'étude (au plus tard). Toute modification postérieure au gel de la base de données fera l'objet d'un PAS complémentaire.

Les données seront analysées par type de cancers pour décrire les caractéristiques démographiques des patients, les caractéristiques de la greffe et du cancer survenu.
Les analyses seront, dans un premier temps, descriptives univariées à l'aide de tests adaptés. En fonction de ces résultats, des modèles multivariés pourront être proposés.
Une attention particulière sera apportée à l'analyse des virus étudiés : description, fréquence et type, et recherche d'associations avec certains types de cancers.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion seront décrites en terme d'effectif, moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane et intervalle interquartiles pour les données quantitatives continues, en termes d'effectif et de pourcentage pour les données qualitatives ou quantitatives catégorielles. A fréquence des cancers observés sera exprimée par leur intervalle de confiance à 95%.

Les comparaisons seront réalisées à l'aide des tests de Student, si la normalité est avérée (par des tests de Mann-Whithney sinon) en ce qui concerne les variables quantitatives, ou par des tests du chi-deux (ou des tests exacts de Fishers selon les effectifs) en ce qui concerne les variables qualitatives.
Toutes les analyses (principale et secondaires) seront réalisées au seuil alpha = 5% en formulation bilatérale.

Calcul de la précision

Un effectif de 500 patients permettra d'estimer une proportion par un intervalle de confiance à 95% avec une puissance de 80% avec une précision de 1 à 2% (si cette proportion approche 1 ou 99%), et une précision de 4 à 5% (pour une proportion proche de 50%).

VII. Gestion des données : modalités de recueil et circuit des données

Les informations requises par le protocole seront renseignées dans un cahier d'observation électronique (eCRF, CleanWeb, société Telemedicine) propre à l'étude, qui sera paramétré par le data manager de l'URC Paris-Sud (Hôpital Bicêtre).
Les données pourront être saisies manuellement, à partir des dossiers médicaux, ou directement extraites de bases de données préexistantes comme CRISTAL (Agence de la Biomédecine).

Les données des patients décédés pourront également être recueillies dans le cadre de cette étude si le patient n'a pas, de son vivant, exprimé son refus par écrit, conformément à la Loi « Informatiques et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure unitaire : CCTIRS + CNIL.

VIII. Collection d'échantillons biologiques

Pour cette étude, une biothèque (plasmathèque, cellulothèque et DNAthèque) sera constituée : après signature du consentement, chaque patient se verra prélever 60 ml de sang supplémentaire, au cours d'une prise de sang prévue dans le cadre du soin.

Ces prélèvements seront centralisés et conservés, pendant au moins 15 ans, à l'hôpital La Pitié Salpêtrière, service d'immunologie du Pr Autran, sous la responsabilité du Dr Carcelain.

Cette biothèque fera l'objet d'une déclaration auprès des autorités compétentes .

La tumorothèque, constituée dans le cadre du soin, a également fait l'objet d'une déclaration auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, à l'Agence Régionale de la Santé et au Comité de Protection des Personnes territorialement compétent (Tumorothèque n°51 de l'NCA).

IX. Considérations légales et éthiques

a. Gestionnaire

Le gestionnaire de cette étude est l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital la Pitié Salpétrière.

b. Modalités d'information des sujets et du recueil de consentement

Les patients seront informés de l'étude par le médecin qui les suit dans le cadre de leur pathologie.
L'information donnée aux sujets sera notifiée dans leur dossier médical.
De plus, leur consentement sera recueilli pour l'étude et l'utilisation de leurs prélèvements à des fins d'analyses génétique. Si le patient n'est pas en état de consentir lors de la période d'inclusion, un formulaire de consentement est disponible pour le proche/personne de confiance. Dans ce cas, le patient signera le consentement de poursuite dès qu'il en aura la capacité.

c. Avis du Comité de Protection des Personnes

Un avis éthique sur le protocole, la note d'information et le formulaire de consentement sera demandé au Comité de Protection des Personnes Ile de France VII.

d. Traitement des données à caractère personnel

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé des données à l'URC Paris Sud, AP-HP, Hôpital Bicêtre, dans le respect de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

Cette recherche est soumise à la loi n°78-71 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 06 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et son décret d'application n°2005-1309 du 20 octobre 2005. De ce fait, tout traitement de données à caractère personnel est subordonné à l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis à l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

L'obtention de cet avis et de cette autorisation est un préalable au commencement de la recherche.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche sont intégrées dans la note d'information.

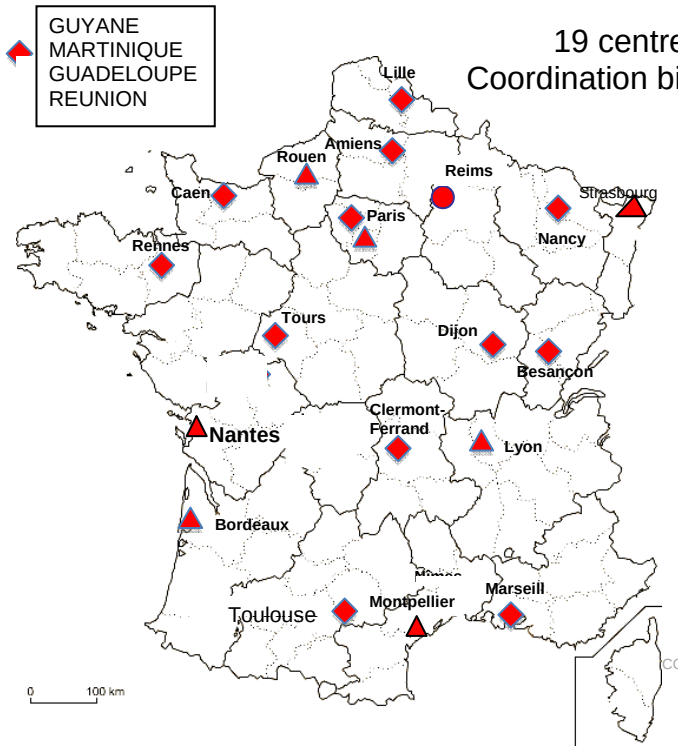
e. Règles relatives à la publication

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable. Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

L'Assistante Publique des Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le gestionnaire de la recherche et l'InCa comme étant le soutien financier. Les termes « Assistance Publique-Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

ANNEXE 1

Réseau K-VIROGREF



19 centres régionaux
Coordination bi site (PS – Tenon)

Interégion	Coordonnateurs
Alsace	B. Moulin
Aquitaine	M. Beylot-Barry
Auvergne	M. D'Incan
Bourgogne	S.Dalac
Bretagne-Pays Loire	V. Lavoué
Centre	Y. Lebranchu
Champagne-Ardenne	F.Grange
Franche-Comté	F.Aubin
Ile de France & DOM	V. Leblond, C. Francès, R.Rouzier
Languedoc-Roussillon	G. Pageaux
Lorraine	P.Feugier
Midi-Pyrénées	L.Rostaing
Nord-Pas de Calais	C.Noel
Basse Normandie	B.Hurault de Ligny
Haute Normandie	P.Joly
Pays de La Loire	J.Dantal
Picardie	R.Fauvet
PACA-Corse	H. Vacher-Coponat
Rhône-Alpes	G. Dubernard