

Ligue Nationale Contre le Cancer
Appel d'Offres Recherche Epidémiologie

Titre du projet :

Epidémiologie moléculaire des tumeurs stromales digestives (GIST) en France

Dossier n° EPDMH4713

Coordonnateur

Pr J.F. Emile

Service de pathologie

Hôpital Ambroise Paré

9 Avenue Ch. de Gaulle

92104 Boulogne Cdx

tel : (33) 1 49 09 57 25

mail : jean-francois.emile@apr.aphp.fr

Equipes associées

Service de pathologie de l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne)

Département de pathologie de l'Institut Bergonié (Bordeaux)

Département de pathologie de l'hôpital E Herriot (Lyon)

Département de pathologie de centre P Calmette (Marseille)

Service de pathologie de l'hôpital Saint Antoine (Paris)

Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest

Réseaux médicaux :

Groupe Sarcome Français

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

Sommaire

1. Projet de recherche

- . Rationnel de l'étude
- . Objectifs
- . Type d'étude
- . Plan de l'étude
- . Nombre de sujets nécessaires
- . Durée de l'étude
- . Méthodes d'analyse
- . Résultats attendus
- . Retombées prévues
- . Organisation
- . Références

2. CV de l'investigateur principal

3. Liste complète des co-investigateurs

4. Liste des publications de l'investigateur principal des 3 dernières années

5. Budget de l'étude

6. Attestation sur l'honneur

7. Accord du directeur de l'établissement

1. Projet de recherche

Rationnel

Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif. Ce sont toutefois des tumeurs assez peu fréquentes en comparaison aux carcinomes, car leur incidence est évaluée à 15 nouveaux cas par million d'habitants par an (Nilsson 2005), soit environ 900 nouveaux cas par an en France. Les GIST se développent à partir de l'estomac dans 60% des cas, de l'intestin grêle dans 25% et des autres segments digestifs ou du mésentère ou du péritoine dans les cas restants (Corless 2004). Environ 1/3 des GIST sont métastatiques au moment du diagnostic ou vont le devenir. Lorsque les métastases ne sont pas présentes au diagnostic, il n'est jamais possible d'affirmer la bénignité d'une tumeur, mais la taille et l'index mitotique permettent d'évaluer le risque de récurrence ou de métastase (Fletcher 2002). Les métastases sont initialement le plus souvent localisées au foie et au péritoine.

Bien que décrites depuis plus de 20 ans (Mazur 1983) les GIST étaient jusqu'à récemment largement méconnues et rarement diagnostiquées. Ainsi, jusqu'au début du millénaire, les GIST malignes étaient fréquemment confondues avec des léiomyomes, léiomyosarcomes, léiomyoblastomes ou schwannomes. La découverte en 1998 de l'expression quasi-constante du récepteur tyrosine kinase (RTK) KIT dans ces tumeurs (Hirota 1998) a permis aux pathologistes de disposer d'un outil important pour le diagnostic. La découverte, trois ans plus tard des effets anti-tumoraux spectaculaires d'un inhibiteur de RTK (Joensuu 2001) ont largement favorisé la diffusion de la connaissance de cette "nouvelle entité" auprès des praticiens et des pathologistes. De ce fait, les GIST qui n'étaient pratiquement jamais diagnostiquées avant le début de ce millénaire, sont maintenant parfois diagnostiquées par excès. De plus, la grande majorité des données épidémiologiques publiées sur cette pathologie résultent d'études rétrospectives.

Environ 95% des GIST expriment KIT, mais ce marqueur est également exprimé par beaucoup d'autres tumeurs (ref). D'autres marqueurs peuvent être utiles au diagnostic de GIST, tels le CD34, la h-caldesmon et DOG-1, positifs respectivement dans 70%, 70% et 97% des GIST. D'autres études rétrospectives ont montré que certains marqueurs, tels Ki67 ou Bcl2, pourraient avoir une valeur pour l'évaluation du pronostic. Environ 85% des GIST présentent des mutations des gènes codant pour KIT ou un gène de la même sous-famille de RTK, le PDGFRA. Ces mutations sont responsables d'une activation spontanée de l'un ou

l'autre de ces deux RTK. Elles sont très spécifiques des GIST et leur détection peut permettre de confirmer le diagnostic (Blay 2004). Elles sont de nature assez variable, et leur corrélation avec des formes anatomo-clinique particulières, ou avec le pronostic avec ou sans traitement par des inhibiteurs de RTK font l'objet de débat entre les groupes internationaux, avec des publications parfois contradictoires. Il est toutefois actuellement admis par la plupart des experts que certaines mutations de l'exon 11 de KIT (les plus fréquentes) sont fortement corrélées à une bonne réponse au traitement par l'Imatinib.

Au total, les GIST sont des tumeurs digestives assez rares, qui étaient pratiquement inconnues des oncologues, gastro-entérologues et pathologistes jusqu'à il y a 5 ans, et qui depuis sont devenues le fleuron de l'oncologie moderne, car elles constituent le premier exemple de tumeur solide traitée efficacement par un anti-oncogène. Ce traitement moléculaire ciblé, constitue en effet une révolution en cancérologie, et une compréhension de ses mécanismes d'action nécessite de disposer d'analyses moléculaire poussées de ces tumeurs. Notre projet est une étude d'épidémiologie moléculaire, qui regroupe l'ensemble des groupes impliqués prise en charges des patients atteints de GIST en France.

Objectif

L'objectif de cette étude est d'obtenir une épidémiologie moléculaire des GIST en France. Il s'agit donc, pour chaque cas diagnostiqué pendant la période prévue, de détecter l'expression d'un panel de protéines et la présence et la nature de mutations des gènes codant pour les RTK KIT et PDGFRA. Ces données moléculaires seront ensuite corrélées aux caractéristiques des patients, de leur tumeur et à leur évolution.

Type d'étude

Etude de cohorte prospective multicentrique.

Plan de l'étude

1) Inclusion des patients

voir chapitre "Nombre de sujets nécessaires"

2) Relecture centralisée des lames et recherche de mutations

Après inclusion, l'assistant de recherche clinique (ARC) contactera le pathologiste qui a pris en charge initialement le prélèvement pour lui demander de transmettre à l'un des 5 centres référents (a priori le plus proche) un bloc d'inclusion en paraffine de la tumeur et, s'il en existe, un fragment de tissu congelé. Les prélèvements reçus par chaque pathologiste expert seront immédiatement signalés à l'ARC. Si un prélèvement demandé n'est pas reçu dans un délai de 2 mois, l'ARC discutera avec le coordonnateur, au cas par cas, du mode de relance le plus approprié.

A la réception des prélèvements, une coupe colorée à l'HES sera faite sur chaque bloc de paraffine pour permettre de déterminer les territoires tumoraux à prélever puis de réaliser la relecture centralisée. Si les blocs sont de petite taille, seul un panel minimal d'anticorps seront utilisés, et la priorité sera donnée à la recherche de mutations.

Les séances de relectures centralisées simultanées seront effectuées entre les pathologistes experts des 5 centres, sans connaissance des résultats de biologie moléculaire ni des données cliniques. Le diagnostic consensuel sera établi par la méthode de groupe nominatif.

L'extraction d'ADN tumoral et les recherches de mutation seront effectuées selon les protocoles propres à chaque centre, et des contrôles de qualité inter-centres sont prévus (cf infra).

3) Contrôle de qualité des techniques de détection des mutations

La détermination de la technique la plus sensible, et le contrôle de qualité seront effectués sur les recherches de mutations de l'exon 11 de KIT uniquement. Ceci en raison de la faible quantité d'ADN tumoral disponible, de la fréquence importante des mutations dans cet exon et des répercussions cliniques de leur détection. Un tirage au sort (selon une séquence générée à l'avance par ordinateur) permettra de sélectionner 10% des prélèvements, en ajustant en fonction du nombre de prélèvements analysés dans chaque centre. Pour chaque prélèvement tiré au sort, un extrait d'ADN tumoral sera envoyé par le centre concerné aux 4

autres centres pour analyse de l'exon 11 de KIT où il sera analysé en aveugle des données cliniques.

Les éventuelles discordances seront analysées lors de réunions bi-annuelles des investigateurs.

4) Collecte des données cliniques

L'assistant de recherche clinique (ARC) recueillera, après l'inclusion de chaque patient, les données cliniques du bilan initial. Pour les patients traité par inhibiteur de RTK, un recueil des données médicales et économiques est prévu (appel à projet de l'INCA).

Pour les autres patients, seules les données médicales seront recueillies. Le recueil portera alors sur les données démographiques, les antécédents et l'histoire de la maladie, la localisation et la taille de la tumeur, le bilan d'extension, l'index de performance, le traitement entrepris. Les coordonnées du patient seront également colligées.

Il existe maintenant un consensus international statuant qu'il n'est jamais possible d'affirmer qu'une GIST est bénigne, et des recommandations sur les modalités de suivi des patients atteints de GIST de très faible de risque de malignité ont été diffusées. L'ARC contactera le clinicien référent et/ou le patient à 1 an et 2 an après l'inclusion, afin d'obtenir les informations sur un traitement et une rechute éventuels et sur la survie. En cas de perte de vue du patient, la mairie de lieu de naissance sera contactée.

5) Analyses statistiques

voir chapitre "Méthodes d'analyse"

Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de nouveaux patients atteints de GIST en France est estimé à 900 par an, dont environ 1/3 métastatiques soit d'emblée, soit à brève échéance. Les GIST sont insensibles aux chimiothérapies classiques, et la très grande majorité des patients seront donc traités par des inhibiteurs des RTK. Nous avons soumis à l'INCA une demande de financement de 480 Keuros pour l'étude de l'impact médico-économique de l'analyse moléculaire de ces patients pendant une durée de 2 ans (d'inclusion soit environ 600 patients) dans le cadre de l'appel à projet « Nouvelles technologies innovantes et coûteuses ». La fiabilité dans l'estimation des facteurs pronostiques importants, nécessite que le ratio événements / facteurs explicatifs soit compris entre 10 et 20 (Harrell 96). Nous estimons avec les données actuelles de la littérature que plus de la moitié des patients auront connu un événement avant 2 ans. Un total de 600 sujets permettra donc de prendre en compte de façon fiable une dizaine de facteurs (mutation, état clinique, sexe, âge, ancienneté maladie, index de performance, métastases, dose traitement) avec leurs interactions éventuelles. Une réponse à cette demande est attendue fin septembre - début octobre 2005.

L'analyse moléculaires des 2/3 des patients (600 par an) qui ne recevront pas d'inhibiteur de RTK est l'objet de la présente demande de financement. Les mutations de KIT et PDGFRA sont très variées et certaines sont rares (0,5 à 1%). Il nous paraît raisonnable de prévoir des analyses par groupe de mutations, ayant biologiquement un sens, et constituant au minimum 10% de l'ensemble de la cohorte. Ainsi, si l'inclusion des patients se fait sur une période d'un an, le plus petit groupe serait théoriquement constitué de 60 patients. Avec une exhaustivité de l'inclusion de 90% dans 600 nouveaux cas, et une possibilité d'analyse moléculaire de 75% (petite taille des blocs, fixation inappropriée pour la biologie moléculaire), il resterait au minimum 40 patients dans les plus petits groupes pour les corrélations avec les caractéristiques cliniques et l'évolution.

Modalités de recrutement

L'inclusion est faite par le pathologiste qui a fait le diagnostic, le chirurgien ayant opéré le patient ou par le clinicien prescripteur du traitement inhibiteur de tyrosine kinase. Ces praticiens seront informés de l'existence de l'étude par les réseaux nationaux du Groupe Sarcome Français (GSF), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Société Française de Pathologie (demande en cours) et de la Société Française de Chirurgie (demande en cours).

Notons qu'une étude épidémiologique, intitulée ProGIST, est actuellement en cours et se terminera en décembre 2005. Elle a pour objectif de recenser, pendant une période d'un an, l'ensemble des nouveaux diagnostics de GIST faits en France. Cette étude, déjà précédée par une étude plus restreinte, a beaucoup sensibilisé les pathologistes, les gastro-entérologues et les oncologues à cette pathologie, et devrait de ce fait favoriser l'exhaustivité de notre étude. Elle nous permettra également d'apprécier a posteriori cette exhaustivité et fournir un point de comparaison. L'exhaustivité de l'enregistrement sera vérifiée en interrogeant les bases de données cliniques (codage PMSI), anatomopathologiques (codage Adicap) et des pharmacies hospitalières (inhibiteur RTK).

Le clinicien référent s'engage au moment de l'inclusion à :

- . informer le patient que sa tumeur fera l'objet de recherche d'anomalies moléculaires non identifiantes et non transmissibles, et solliciter son consentement pour le recueil de données indirectement nominatives sur fichier informatique et pour ses réponses aux demandes d'informations
- . signaler l'inclusion au centre coordonnateur
- . fournir une copie du compte rendu du pathologiste qui a pris en charge initialement le prélèvement ainsi que, le cas échéant, le nom du pathologiste référent avec qui il travaille.
- . fournir les informations cliniques du bilan pré-thérapeutique et les informations de suivi clinique

Nombre de centres

Il s'agit d'une étude multicentrique, non soumise à la loi Huriet (pas de produit ou dispositif testé, ni de prélèvement supplémentaire), sans limitation du nombre de centres.

Pour l'analyse moléculaire, les 5 centres effectuant actuellement la recherche de mutations des gènes *KIT* et *PDGFRA* dans les GIST en France sont impliqués dans l'étude.

Critères d'éligibilité

Seront inclus les patients présentant les 2 critères suivants :

1. Diagnostic de tumeur stromale digestive (GIST) effectué sur biopsies ou pièce chirurgicale. Une copie du compte rendu du pathologiste qui a pris en charge initialement le prélèvement est nécessaire
2. Consentement du patient pour l'inclusion dans le protocole et le recueil de données indirectement nominatives dans le fichier informatique.

Seront exclus de l'analyse, les patients pour lesquels un refus aura été exprimé, initialement ou secondairement, ainsi que ceux pour lesquels la relecture centralisée aura conclu à l'absence de gist ?.

Un registre des non-inclus sera tenu, afin de colliger les motifs de non inclusion (refus, absence de matériel, relecture contradictoire).

Durée de l'étude

Pour les patients non traités par inhibiteur de RTK (présente demande de financement) la durée de l'étude est de 1 an (600 patients), et un suivi supplémentaire de 24 mois.

Pour les patients traités par inhibiteurs de RTK (demande de financement à l'INCA), la durée de l'étude est de 2 ans (600 patients), et un suivi supplémentaire de 12 mois.

Les 2 volets de l'étude durent donc 3 ans, et on suit plus longtemps les patients non-métastatiques qui devraient présenter moins d'évènements.

Méthodes d'analyse

1) Analyses moléculaires

Si les blocs sont de taille suffisante (pièce opératoire) les prélèvements pour tissu micro-arrays (TMA) et biologie moléculaire seront ensuite effectués selon les modalités indiquées en annexe. Les blocs TMA permettront de réaliser à faible coût les études immunohistochimiques utiles à la relecture centralisée (KIT, CD34, DOG-1, PKC théta, Protéine S100, h-caldesmon, Ki67, Bcl2, etc...). Si les blocs sont de petite taille (biopsie) les prélèvements pour la biologie moléculaire seront effectués en priorité, et une immunohistochimie complémentaire *a minima* sera effectuée par le pathologiste expert.

La recherche de mutation peut se faire sur des prélèvements tumoraux fixés et inclus en paraffine ou des prélèvements congelés. Un contrôle histologique préalable à l'extraction d'ADN est nécessaire, pour évaluer la densité cellulaire de la tumeur, la nécrose et la contamination par des cellules non-tumorales. Les mutations sont le plus souvent recherchées sur les exons 9, 11, 13 et 17 de KIT et les exons 12 et 18 de PDGFRA. L'analyse consiste le plus souvent en une phase de criblage par technique LAPP (Emile 2002) ou plus récemment DHPLC (Heinrich 2003), puis une phase d'identification des mutations par séquençage. Les amorces d'amplifications varient suivant les laboratoires, et d'autres techniques sont en cours de développement dans certains laboratoires.

2) Analyses statistiques

Les caractéristiques de base des patients (âge, sexe, stade, ...) seront décrites par la moyenne, la médiane, les quantiles et l'écart-type pour les variables quantitatives et par des tableaux de fréquence avec intervalle de confiance à 95% pour les variables qualitatives ou ordinales.

La description du taux de survie sans progression ou du taux de survie global sera effectuée par la méthode de Kaplan-Meier, les critères de jugement (progression ou décès étant soumis à censure).

Les groupes de patients traités et non-traités seront décrits et analysés séparément.

Le test du Chi 2 sera utilisé pour comparer les distributions des variables qualitatives, tandis que l'analyse de variance sera utilisée pour comparer les distributions des variables quantitatives continues, les variables ordinales étant comparées par une méthode non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les tests seront effectués avec un risque de première espèce de 5 % en formulation bilatérale. Les comparaisons entre groupes seront pré-spécifiées et un effet centre sera recherché.

La recherche des facteurs pronostiques de décès ou de progression comprendra une première étape d'analyse univariée des facteurs, au moyen du test du log-rank. Les facteurs continus seront discrétisés selon leurs quartiles. Les facteurs associés à un degré de signification inférieur à 0,2 seront retenus pour l'étape suivante. Secondairement, pour estimer l'effet de la mutation ajusté sur l'ensemble des facteurs pronostics, un modèle de régression multiple à hasards proportionnels (Cox) sera développé, avec une sélection des variables en pas-à-pas, complétées par la recherche d'interactions et la recherche d'effets non linéaires. L'hypothèse des risques proportionnels sera vérifiée.

La fiabilité de la technique de détection des mutations sera évaluée sur les examens réalisés simultanément dans les 5 centres en calculant le coefficient Kappa pour les valeurs qualitatives, comme mesure de la concordance inter-juge. On recherchera une éventuelle déviation systématique d'un centre par rapport aux autres ainsi que les caractéristiques des cas pour lesquels la concordance est mauvaise ($kappa < 0,75$).

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide des logiciels SAS et R à l'Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest.

Résultats attendus

Les GIST sont les tumeurs mésoenchymateuses les fréquentes du tractus digestif, avec une incidence annuelle estimée à 900 nouveau cas par an en France. Ces tumeurs étaient pratiquement inconnues de la communauté médicale, même spécialisée, il y a 5 ans. Elles sont maintenant l'une des tumeurs phare de l'oncologie moderne, car elles constituent le premier exemple de tumeur solide traitées efficacement avec un anti-oncogène spécifique.

Notre étude d'épidémiologie moléculaire est très originale, car il n'existe que très peu d'études phénotypique et génotypique prospective d'une cohorte de patients cancéreux à l'échelle d'une population aussi vaste que la France.

La composante génotypique de cette étude est d'une importance majeure pour la connaissance de ce cancer, car les données publiées depuis 1998, sur la nature et la fréquence des mutations, et leurs corrélations avec des caractéristiques clinico-pathologiques ou le pronostic sont parfois très divergentes.

La composante phénotypique est également importante pour définir le meilleur panel d'anticorps nécessaire au diagnostic.

Les conséquences pour les patients atteints de GIST sont également majeures, car la recherche de mutations est parfois nécessaire pour confirmer le diagnostic, et les risques d'erreurs diagnostiques (par défaut ou par excès) sont encore mal connus. Ces erreurs diagnostiques peuvent avoir des conséquences considérables car les GISTs sont insensibles aux chimiothérapies, alors que la majorité des patients sont sensibles aux inhibiteurs des RTK.

De plus, chez les patients qui recevront un traitement par les récepteurs des RTK, le type de mutations permettra probablement d'adapter le type d'inhibiteur et la posologie.

Enfin, une meilleure connaissance de cette tumeur, et notamment des corrélations génotype/réponse aux traitements, devrait contribuer au développement de thérapies ciblées similaires pour des patients atteints de tumeurs plus fréquentes.

Organisation

Promoteur : aucun

Gestion des données

La gestion des données sera organisée au sein de l'Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest (hôpital Ambroise Paré). Une demande d'avis sera effectuée auprès du CCTIRS puis de la CNIL pour l'enregistrement de données indirectement nominatives dans le cadre d'un protocole de recherche.

Centre de coordination

Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest, coordonnée par le Dr Philippe Aegerter.

Laboratoires participants

Les analyses moléculaires seront effectuées dans les 5 centres de référence associés à l'étude

Service de pathologie de l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne)

Département de pathologie de l'Institut Bergonié (Bordeaux)

Département de pathologie de l'hôpital E Herriot (Lyon)

Département de pathologie de centre P Calmette (Marseille)

Service de pathologie de l'hôpital Saint Antoine (Paris)

Les blocs seront fournis par les pathologistes ayant fait le diagnostic initial (environ 600 laboratoires de pathologie en France).

Références

- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al.. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.. *Ann Oncol.* 2005;16:566-78
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-25
- Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al.. Use of c-KIT/PDGFR α mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2004;40:689-95
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al.. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
- Emile JF, Lemoine A, Bienfait N, Terrier P, Azoulay D, Debuire B. Length analysis of polymerase chain reaction products: a sensitive and reliable technique for the detection of mutations in KIT exon 11 in gastrointestinal stromal tumors. *Diagn Mol Pathol.* 2002;11:107-12
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
- Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361-87.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299:708-10
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21:4342-9.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344:1052-6.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:507-19.
- Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103:821-9.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet.* 2001;358:1421-3.

2. Curriculum Vitae de l'investigateur principal

Jean-François Emile

né le 25/12/1962 à Paris

nationalité française, marié, 3 enfants

Adresse professionnelle :

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques

Hôpital Universitaire Ambroise Paré

9 Avenue Charles de Gaulle

92104 Boulogne Cedex

Téléphone : (33) 1 49 09 57 25 (bureau) ou (33) 1 49 09 57 28 ou 44 03 (secrétariat)

Télécopie : (33) 1 49 09 58 72

E-mail : jean-francois.emile@apr.aphp.fr

Diplômes

1) Etudes médicales

Etudes de médecine 1981 à 1988 Faculté de médecine Necker-Enfants malades

Internat en médecine 1988 reçu aux concours d'Ile-de-France, du Sud-Ouest et de l'Ouest
classé 8ème pour le choix de l'année recherche en Ile-de-France

Doctorat en médecine 1994 (Université Paris V). Médaille d'argent

DES d'anatomocytopathologie 1994 (Université Paris V)

2) Etudes scientifiques

DEUG SSM 1985 (Université Paris VII)

Maîtrise de Biochimie 1986 (Université Paris VI)

DEA d'immunologie 1991 (Université Paris VI)

Doctorat d'immunologie 1997 (Université Paris VI)

Habilitation à diriger les recherches 1998 (Université Paris VI)

Titres universitaires et hospitaliers

Lauréat de la faculté de médecine Necker-Enfants Malades

Ancien interne de spécialité des hôpitaux d'Ile-de-France, filière médecine

Ancien assistant de spécialité des hôpitaux de Paris

Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Fonctions universitaires et hospitalières

Interne des Hôpitaux d'Ile de France : Novembre 1988 à Octobre 1994 (interruption d'une année pour le service militaire)

Assistant hospitalo-universitaire : Novembre 1994 à Août 1998 (Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Necker-Enfants malades puis service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Paul Brousse)

Maitre de conférences des universités – praticien hospitalier : Septembre 1998 à Aout 2003 (Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Paul Brousse)

Professeur des Universités - Praticien hospitalier : Depuis Septembre 2003 (Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Ambroise Paré)

SOCIETES SAVANTES

Membre de la Société Française de Pathologie

Membre de la Société Française d'Immunologie

Membre de la Société Française d'Hématologie

Membre de l'*Histiocyte Society*

INSERM :

Membre de l'inter-commission transversale n°1 (Bases moléculaires du développement et de l'oncogénèse, aspects génétiques et épigénétiques)

Membre de l'Unité U602 dirigée par Claude Boucheix (Villejuif)

ASSOCIATIONS

Membre du conseil d'administration du Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)

Membre du conseil d'administration du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE)

Membre du conseil d'administration du Groupe d'Etude des Histiocytoses (GEH)

Membre du conseil scientifique de l'*Histiocyte Society*

Principales publications jusqu'en 2002

- Emile J.F.**, Peuchmaur M., Fraitag S., Bodemer C., Brousse N. Immunohistochemical detection of Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor in Langerhans' cell histiocytosis.
Histopathology 1993 ; 23 : 327-32.
- Emile J.F.**, Sebah M., Féray C., David F., Reynès M. Presence of epithelioid granulomas in hepatitis C virus related cirrhosis.
Hum Pathol 1993 ; 24 : 1095-7.
- Emile J.F.**, Fraitag S., Leborgne M., de Prost Y., Brousse N.
Langerhans' cell histiocytosis cells are activated langerhans' cells.
J Pathol 1994 ; 174 : 71-6
- Emile J.F.**, Fraitag S., Andry P., Leborgne M., Lellouch-Tubiana A., Brousse N. Expression of GM-CSF receptor by Langerhans' cell histiocytosis cells.
Virchows Arch 1995 ; 427 : 125-9
- Emile J.F.**, Wechsler J., Brousse N., Boulland M.L., Cologon R., Fraitag S., Voisin M.C., Gaulard P., Boumsell L., Zafrani E.S. Langerhans' cell histiocytosis: Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples.
Am J Surg Pathol 1995 ; 19 : 636-41
- Emile J.F.**, Boulland M.L., Haioun C., Kanavaros P., Petrella T., Delfau-Larue M.H., Farcet J.P., Gaulard P. CD5- CD56+ "TCR silent peripheral T cell lymphomas" are natural killer cell lymphomas.
Blood 1995 ; 87 : 1466-73 13.
- Le Deist F., **Emile J.F.**, Rieux-Laucat F., Benkerrou M., de Villartay J.P., Roberts I., Brousse N., Fischer A. Clinical, immunologic and pathologic features of homozygous and heterozygous fas-deficient conditions.
Lancet 1996 ; 348 : 719-23
- Jouanguy E., Altare F., Lamhamedi S., Revy P., **Emile J.F.**, Newport M., Levin M., Blanche S., Seboun E., Fischer A., Casanova J.L. Interferon γ receptor deficiency in an infant with fatal Calmette-Guérin Infection
N Engl J Med 1996 ; 335 : 1956-61
- Emile J.F.**, Patey N., Altare F., Lamhamedi S., Jouanguy E., Boman F., Quillard J., Lecomte-Houcke M., Verola O., Mosnier J.F., Dijoud F., Blanche S., Fischer A., Brousse N., Casanova J.L. Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection
J Pathol 1997 ; 181 : 25-30
- Geissmann F., **Emile J.F.**, Andry P., Fraitag S., Brousse N. E-cadherin down-regulation is associated to Langerhans cell histiocytosis dissemination and outcome
J Pathol 1997 ; 181 : 301-4
- Emile J.F.**, Haddad E., Fraitag S., Canioni D., Fischer A., Brousse N. Detection of donor derived Langerhans cells in MHC class II immunodeficient patients after allogeneic bone marrow transplantation
Br J Haematol 1997 ; 98 : 480-4
- Emile J.F.**, Durandy A., Le Deist F., Fischer A., Brousse N. Langerhans cells in children with primary T cell immune deficiencies
J Pathol 1997 ; 183 : 70-4

- Jouanguy E., Lamhamedi S., Altare F., Fondanèche M.C., Blanche S., **Emile J.F.**, Gaillard J.L., Pestka S., Schreiber R.D., Levin M., Fischer A., Hivroz C., Casanova J.L. Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus calmette-Guerin infection and a sibling with clinical tuberculosis
J Clin Invest 1997 ; 100 : 2658-64
- Altare F., Durandy A., Lammas D., **Emile J.F.**, Lamhamedi S., Le Deist F., Drysdale P., Jouanguy E., Doffinger R., Bernaudin F., Jeppsson O., Gollob J.A., Meinel E., Segal A.W., Fischer A., Kumararatne D., Casanova J.L. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency
Science 1998 ; 280 : 1432-5
- Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Lammas D., Dorman S.E., Fondaneche M.C., Dupuis S., Doffinger R., Altare F., Girdlestone J., **Emile J.F.**, Ducoulombier H., Edgar D., Clarke J., Oxelius V.A., Brai M., Novelli V., Heyne K., Fischer A., Holland S.M., Kumararatne D.S., Schreiber R.D., Casanova J.L. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection
Nat Genet 1999;21:370-8
- Emile J.F.**, Adam R., Sebah M., Marchadier E., Falissard B., Dussaix E, Bismuth H, Reynes M Hepatocellular carcinoma with lymphoid stroma: a tumour with good prognosis after liver transplantation
Histopathology 2000 ; 37 : 523-529
- Nau GJ., Chupp G.L., **Emile J.F.**, Jouanguy E., Berman J.S., Casanova J.L., Young R.A. Osteopontin expression correlates with clinical outcome in patients with mycobacterial infection
Am J Pathol 2000 ; 157 : 37-42
- Emile J.F.**, Geissmann F., de la Calle Martin O., Radford-Weiss I., Lepelletier Y., Heymer B., Espanol T., Desantes KB., Bertrand Y., Brousse N., Casanova JL, Fischer A. Langerhans cell deficiency in reticular dysgenesis
Blood 2000 ; 96 : 58-62
- Jouanguy E., Dupuis S., Pallier A., Doffinger R., Fondaneche M.C., Fieschi C., Lamhamedi-Cherradi S., Altare F., **Emile J.F.**, Lutz P., Bordigoni P., Cokugras H., Akcakaya N., Landman-Parker J., Donnadieu J., Camcioglu Y., Casanova J.L. In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma
J Clin Invest 2000 ; 105 : 1429-36
- Emile J.F.**, Lemoine A., Azoulay D., Debuire B., Bismuth H., Reynès M. Histologic, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma
Histopathology 2001;38:225-31
- Emile J.F.**, Azoulay D., Gornet J.M., Lopez R., Caillez V., Samuel D., Reynes M., Bismuth H., Goldwasser F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver with nodular and diffuse infiltration pattern have different prognosis
Ann Oncol 2001 ; 12 : 1005-10
- Emile J.F.** Nouveau procédé pour la détection d'une mutation en phase de lecture dans une séquence codante et appareil pour sa mise en œuvre.
Brevet n° 01 11474 du 05/09/2001

3. Liste complète des co-investigateurs

Coordinateur : Pr J.F. Emile

Laboratoires associées :

Pr Jean-François Emile, Service de pathologie de l'hôpital Ambroise Paré (Boulogne)

Pr Jean-Michel Coindre, Département de pathologie de l'Institut Bergonié (Bordeaux)

Pr Jean-Yves Scoazec, Département de pathologie de l'hôpital E Herriot (Lyon)

Dr Geneviève Monges, Département de pathologie de centre P Calmette (Marseille)

Dr Pascale Cervera, Service de pathologie de l'hôpital Saint Antoine (Paris)

Réseaux médicaux :

Pour le Groupe Sarcome Français :

Pr Jean-Yves Blay, Service d'oncologie médicale de l'hôpital Edouard Herriot, (Lyon)

Dr Axel Le Cesne, Service d'oncologie médicale de l'institut Gustave Roussy (Villejuif)

Pour la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

Dr Olivier Bouché, Service de Gastro-entérologie du CHU Robert Debré (Reims)

Dr Bruno Landi, Service de Gastro-entérologie de l'hôpital Européen G. Pompidou (Paris)

Méthodologie et statistique :

Dr Philippe Aegerter, Unité de Recherche Clinique Paris-Ouest (hôpital Ambroise Paré)

4. Liste des publications de l'investigateur principal (2002-2005)

Publications directement en rapport avec le projet de recherche

Emile JF, Lemoine A, Bienfait N, Azoulay D, Debuire B.

Length analysis of PCR products (LAPP): a sensitive and reliable technique for the detection of mutations in KIT exon 11 in gastrointestinal stromal tumours

Diagn Mol Pathol 2002 ;11 :107-12.

Borg C, Terme M, Taieb J, Menard C, Flament C, Robert C, Maruyama K, Wakasugi H, Angevin E, Thielemans K, Le Cesne A, Chung-Scott V, Lazar V, Tchou I, Crepineau F, Lemoine F, Bernard J, Fletcher JA, Turhan A, Blay JY, Spatz A, **Emile JF**, Heinrich MC, Mecheri S, Tursz T, Zitvogel L. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects. *J Clin Invest* 2004; 114:379-88.

Emile JF, Theou N, Tabone S, Cortez A, Terrier P, Chaumette MT, Julie C, Bertheau P, Lavergne-Slove A, Donadieu J, Barrier A, Le Cesne A, Debuire B, Lemoine A. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors.

Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:597-605.

Theou N, Tabone S, Saffroy R, Le Cesne A, Julie C, Cortez A, Lavergne-Slove A, Debuire B, Lemoine A, **Emile JF**.

High expression of both mutant and wild-type alleles of c-kit in gastrointestinal stromal tumors.

Biochim Biophys Acta 2004; 1688:250-6.

Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, **Emile JF**, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO

Ann Oncol. 2005;16:566-78

Tabone S, Theou N, Wozniak A, Saffroy R, Deville L, Julie C, Callard P, Lavergne-Slove A, Debiec-Richter M, Lemoine A, **Emile JF**.

KIT overexpression and amplification in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

Biochim Biophys Acta 2005;1741:165-7

Theou N, Gil S, Devocelle A, Julié C, Lavergne-Slove A, Beauchet A, Callard P, Farinotti R, Le Cesne A, Lemoine A, Faivre-Bonhomme L, **Emile JF**.

Multidrug resistance proteins in gastrointestinal stromal tumors: site-dependent expression and initial response to Imatinib.

Clin Cancer Res 2005 (sous presse)

Publications originales en cancérologie

- Bernard F, Thomas C, **Emile JF**, Hercus T, Cassinat B, Chomienne C, Donadiou J. Transient hematologic and clinical effect of E21R in a child with end-stage juvenile myelomonocytic leukemia.
Blood 2002;99:2615-6.
- Saffroy R, Riou P, Soler G, Azoulay D, **Emile JF**, Debuire B, Lemoine A. Analysis of alterations of *WFDC1*, a new putative tumour suppressor gene, in hepatocellular carcinoma.
Eur J Hum Gen 2002;10:239-44
- Germann N, Gross-Goupil M, Wasserman E, **Emile JF**, Misset JL, Reynes M, Goldwasser F. The chemotherapy of metastatic gastric adenocarcinomas with hypersecretion of alpha-fetoprotein or beta-human chorionic gonadotrophin: report of two cases.
Ann Oncol. 2002; 13: 632-6.
- Riou P, Saffroy R, Comoy J, Gross-Goupil M, Thiery JP, **Emile JF**, Azoulay D, Piatier-Tonneau D, Lemoine A, Debuire B. Investigation in liver tissues and cell lines of the transcription of 13 genes mapping to the 16q24 region that are frequently deleted in hepatocellular carcinoma.
Clin Cancer Res. 2002; 8: 3178-86.
- Théate I, Michaux L, Dardenne S, Guiot Y, Brière J, **Emile JF**, Fabiani B, Detry R, Gaulard P, Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease occurring in a patient with sarcoidosis treated by methotrexate and methylprednisolone
Eur J Haematol 2002 ;69 :248-53.
- Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, **Emile JF**, Lederlin P, Sebban C, Berger F, Bosly A, Morel P, Tilly H, Bouabdallah R, Reyes F, Gaulard P, Coiffier B. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).
Blood. 2003; 6: 6
- Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, **Emile JF**, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults Report from the International Registry of the Histiocyte Society.
Eur J Cancer 2003; 39:2341-8.
- Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R, Deconinck E, Charlotte F, Leblond V, Labouyrie E, Lederlin P, **Emile JF**, Delmas-Marsalet B, Arnulf B, Zafrani ES, Gaulard P. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients.
Blood 2003; 102:4261-9.
- Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R, Azoulay D, **Emile JF**, Veillhan LA, Delvart V, Chevallier S, Bismuth H, Debuire B, Lemoine A. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non alcoholic and non virally infected normal livers.
Carcinogenesis 2003; 4:4.
- Gross-Goupil M, Riou P, **Emile JF**, Saffroy R, Azoulay D, Lacherade I, Receveur A, Piatier-Tonneau D, Castaing D, Debuire B, Lemoine A. Analysis of chromosomal instability in pulmonary or liver metastases and matched primary hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation.
Int J Cancer 2003; 104:745-51.

Gross-Goupil M, Saffroy R, Azoulay D, Precetti S, **Emile JF**, Delvart V, Tindiliere F, Laurent A, Bellin MF, Bismuth H, Debuire B, Lemoine A. Real-time quantification of AFP mRNA to assess hematogenous dissemination after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma.

Ann Surg 2003; 238:241-8.

Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, Ibrahim H, **Emile JF**, Hermine O, Tazi A, Genereau T, Thomas C. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis.

Pediatr Blood Cancer. 2004 ; 43 :770-6.

Autres publications originales

Roque-Afonso AM, Féray C., Samuel D., Simoneau D., Roche B., **Emile J.F.**, Gigou M., Shouval D., Dussaix E. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors.

Gut 2002;50:95-9

Sebagh M., Blakolmer K., Falissard B., Roche B., **Emile J.F.**, Bismuth H., Samuel D., Reynes M. Sensitivity and specificity of the percentage of bile duct loss and bile duct dystrophy for the diagnosis of chronic liver rejection on biopsy specimens. Reliability of the 1999 Banff schema

Hepatology 2002 ; 35:117:25

Hurtova M, Duclos-Vallee JC, Saliba F, **Emile JF**, Bemelmans M, Castaing D Samuel D. Liver transplantation for fulminant hepatic failure due to cocaine intoxication in an alcoholic hepatitis C virus-infected patient

Transplantation 2002;73:157-8.

Lammas DA, De Heer E, Edgar JD, Novelli V, Ben-Smith A, Baretto R, Drysdale P, Binch J, MacLennan C, Kumararatne DS, Panchalingam S, Ottenhoff TH, Casanova JL, **Emile JF**. Heterogeneity in the granulomatous response to mycobacterial infection in patients with defined genetic mutations in the interleukin 12-dependent interferon-gamma production pathway.

Int J Exp Pathol. 2002; 83: 1-20.

Tebourbi L, **Emile JF**, Cerutti I. Cyclophosphamide-Immunodepressed FVB/N Mice: Potentiating the Effects of Testicular Cytomegalovirus Infection.

Intervirology. 2002; 45: 119-24.

Azoulay D, Precetti S, **Emile JF**, Ichai P, Gillon MC, Duclos-Vallee JC, Visda S, Adam R, Castaing D, Samuel D, Bismuth H. Transplantation hépatique pour maladie de Rendu-Osler-Weber. Expérience de l'hôpital Paul Brousse.

Gastroenterol Clin Biol. 2002; 26: 828-34.

McNeel D, Rubio MT, Damaj G, **Emile JF**, Belanger C, Varet B, Brousse N, Hermine O, Buzyn A. Hypereosinophilia as a presenting sign of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation.

Transplantation. 2002; 74: 1797-800.

Charrin S, Le Naour F, Labas V, Billard M, Le Caer JP, **Emile JF**, Petit MA, Boucheix C, Rubinstein E. EW1-2 is a new component of the tetraspanin web in hepatocytes and lymphoid cells.

Biochem J. 2003; 373 :409-21

5. Budget de l'étude

NB : La demande de financement ne concerne que les surcoûts.

1) Transport des prélèvements : 13 500 euros

Nombre de cas attendus : 600 GIST dont 30 congelés

Transport des prélèvements fixés (aller et retour) : $4.62 \times 2 \times 600 = 5544$ euros pour 600 prélèvements en envoi recommandé

Transport entre 2 grandes villes en carboglace d'un prélèvement humain congelé (aller simple) en moyenne 130 euros soit 7800 euros pour 60 prélèvements

2) Technique : 185 000 euros

Pour chaque cas :

	Consommable (en euros)	T* secrétariat	T* technique	T* Pathologiste
Réception, archivage, Rendu des résultats	0.2	20	5	10
Contrôle Morphologique	0.2		10	5
Fabrication du TMA	0.2		20	
IHC sur TMA**	1.2		1.2	15
Extraction ADN	8		40	
Contrôle qualité ADN	1		10	5
Total hors analyse exons	10.8	20	81.2	35
Analyse d'un exon	20		15	3
Total pour 6 exons	120		90	18
Total général	130.8	20	171.2	53

* temps en minutes

** Evalué pour 50 cas par TMA, 10 Ac par TMA (ex : 6 euros x 10 HIC / 50 cas = 1.2 euros)

Coût du personnel à l' APHP (soit pour 1600 heures de travail annuel)

	Salaire annuel chargé	Coût horaire
Secrétaire	39 760	24.85
Technicien	42 330	26.46
Assistant de recherche clinique	42 330	26.46
Praticien hospitalier spécialiste	104 520	65 euros

Ce qui fait un coût total de technique par prélèvement (hors transport) d'environ 280 euros.

NB: NB: Il s'agit ici d'une évaluation des coûts directs.

Donc pour 600 prélèvements + 10% d'analyse en double (contrôle de qualité) : 184 800 euros

Cette somme sera répartie entre les 5 centres experts en fonction du nombre d'analyses effectuées.

Recueil de données : 142 000 euros

- 1) ARC : plein temps pendant 1 ans puis mi-temps pendant 2 an : 85 000 euros
- 3) Ingénieur d'étude pour création et test de la base de données : 2 mois : 10 000 euros
- 4) Ingénieur d'études pour l'analyse statistique : 2 mois : 10 000 euros
- 5) Indemnisation des praticiens pour l'enregistrement des patients et l'envoi des données cliniques : (15 euros pour la fiche initiale et 15 pour la fiche de suivi) et des pathologistes (15 euros pour la fiche initiale et le bloc de tumeur) : 27 000 euros
- 6) Frais de poste, téléphone, édition des fiches de recueil de données, papeterie : 10 000 euros

Missions : 7 500 euros

- 1) Réunions initiale, intermédiaire et finale des investigateurs (transport, repas), relecture des lames : 10 investigateurs par réunion, 300 euros de frais par investigateurs, soit 2 500 euros par réunion x 3.

Direction et suivi du projet : 16 500 euros

2 demi-journées de médecin spécialiste par semaine pendant 1,5 ans.

Frais de gestion : 5%

DRRC de l'AP-HP : 3%

Unité de Recherche Clinique: 2%

Total pour l'étude : 370 800 euros

6. Attestation sur l'honneur

Je soussigné, Jean-François Emile, coordonnateur du projet « Epidémiologie moléculaire des tumeurs stromales digestives (GIST) en France » atteste sur l'honneur que si ce dossier de demande de subvention est retenu par la Ligue Nationale Contre le Cancer, il ne sera pas subventionné par une autre association caritative.

Je précise qu'un co-financement de ce même projet a été sollicité auprès de l'Institut National du Cancer dans le cadre de l'appel à projet « Nouvelles technologies innovantes et couteuses. Thème inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase ». Ce projet multicentrique à été pré-classé en premier par les DRRC Ile de France et Aquitaine, et la réponse de l'INCA était attendue fin septembre 2005.

Paris le Lundi 10 octobre 2005

Jean-François Emile

7. Accord du directeur de l'établissement

Document joint sur le dossier papier posté ce jour.