

## **Compte-rendu de la réunion du groupe pédiatrique de la SFGM-TC du 24 janvier 2006**

**Présents :** P. Bordigoni ; B. Neven ; D. Plantaz ; J. Michon ; H. Espérou ; C. Boccaccio ; P. Teira ; M. Robin ; C. Ferry ; C. Maurin ; M. Poirée ; F. Bernaudin ; I. Yakoub-Agha ; F. Bernard ; V. Gandemer ; J.P. Vannier ; C. Dumesnil ; J.F. Eliaou ; K. Yakouben ; C. Paillard ; J.H. Dalle ; P. Rohrlich ; A. Sirvent ; P. Lutz ; C. Galambrun ; V. Mialou ; M. Ouachée ; A. Notz-Carrère ; A. Salmon ; S. Kandolf ; B. Pedron.

### **Session « administration »**

**Accréditation JACIE** (Catherine Boccaccio).

Actuellement, aucun centre d'allogreffe exclusivement pédiatrique n'est accrédité, mais le centre d'autogreffe pédiatrique de l'IGR à Ville juif l'a été et deux centres à activité mixte « adultes-enfants » le sont (Clermont-Ferrand et Saint Louis). Il n'y a pas de calendrier officiel publié mais la date buttoir de 2008 sera probablement repoussée en raison du retard pris par certains pays européens.

Moyens mis à disposition : commission JACIE France de la SFGM-TC dont les membres viennent d'être renouvelés. Cette commission a mis au point des documents de base permettant de démarrer plus facilement. S'il s'avère utile et intéressant de voir ce que font ou ce qu'ont fait les autres centres, il n'est pas possible de faire du « copier-coller ».

Il faut réaliser en parallèle un rapport d'assurance qualité. Travailler avec un ingénieur qualité est évidemment un plus dès lors qu'on parvient à le canaliser un minimum et à ne pas se laisser déborder !

Les laboratoires Roche financent une société de consulting dont un membre, Florian Roques, peut visiter 5 centres par an à raison de 5 jours par centre. Il n'est intéressant de faire appel à lui qu'après avoir entamé la démarche JACIE. Sa première venue dans le centre consistera à faire un état des lieux et à établir une marche à suivre et la liste des procédures à rédiger. Ne pas compter sur lui pour faire le travail à notre place !

Catherine Boccaccio et Hélène Espérou insistent sur le très gros travail que représente la démarche d'accréditation mais aussi sur la valeur ajoutée que cela apporte au sein de l'équipe une fois le travail terminé. Toutes les procédures écrites sont utilisées au quotidien et améliorent grandement le fonctionnement des équipes.

Les fiches anomalies ou événements indésirables doivent être présentés non comme des outils de surveillance ou de « flicage » mais comme des outils contribuant à améliorer le fonctionnement global et la prise en charge du patient greffé.

A noter que les autogreffes et les prélèvements de sang placentaire ne sont pas concernés par JACIE.

La dernière version est actuellement soumise à enquête publique et est très proche du FACS. La notion de masse critique y est abordée : dans l'année précédant la demande d'accréditation, les centres mixtes adultes-enfants doivent avoir réalisé au moins 5 allogreffes pédiatriques et au moins 5 allogreffes adultes et les centres exclusivement pédiatriques doivent avoir fait au moins 10 allogreffes.

Les membres de la « working party » pédiatrique de l'EBMT souhaitent que certaines particularités pédiatriques – telle que l'évaluation des donneurs mineurs par des pédiatres et des anesthésistes pédiatriques – soient mieux prises en compte. Ce groupe de travail est également très attaché à l'environnement pédiatrique de la greffe (directeur du programme doit être hémato-pédiatre et formé à la greffe si programme pédiatrique et si programme mixte, présence d'un hémato-pédiatre formé à la greffe au sein de l'équipe qui peut être dirigée par un non pédiatre ; présence de puéricultrices ; enseignants etc...). Il est souhaité par

ec groupe que le nombre minimum de greffes pédiatriques, quelque soit le centre (mixte ou exclusivement pédiatrique), soit de 10/an. Si le programme est commun « adultes-enfants » mais que les greffes sont réalisés dans deux endroits différents, toutes les procédures doivent être communes et identiques (quitte à ce qu'au sein des procédures soient détaillés les aspects adultes et les aspects pédiatriques lorsqu'ils diffèrent). Attention, gardes et astreintes doivent être communes.

### **Création des centres de recours et d'expertise en allogreffe pédiatrique.**

Cette partie de la réunion reprenait et faisait suite à la réunion de la veille avec L'INCA. Le groupe d'experts réuni autour de Françoise Méchinaud a émis un certain nombre de recommandations à partir desquelles les autorités sanitaires vont statuer.

P Bordigoni et F Méchinaud rappellent qu'environ 230 greffes sont réalisées en France chaque année pour les 0-8 ans, soit 11,49 allogreffe/10<sup>6</sup> habitants/an, ce qui est peu différent de la plupart de nos voisins et qui ne devrait pas beaucoup évoluer dans les années à venir. A ce propos, Françoise Bernaudin a fait remarquer que l'on pouvait s'attendre à un accroissement des allogreffes dans les hémoglobinopathies, de l'ordre d'une vingtaine d'allo supplémentaires/an. Celles-ci ne seront pas réparties de façon homogène sur le territoire et se concentreront essentiellement sur Paris, Lyon, Marseille, bassins de vie des populations concernées par ces greffes.

Dans une étude rétrospective de l'EBMT, deux facteurs apparaissent significatifs pour les décès non dus à la maladie : l'âge (+/-16 ans) et le nombre de greffes annuelles (+/-10). Cependant le différentiel, même s'il est statistiquement significatif, à J100 et à 2 ans n'est que de deux points de pourcentage.

Actuellement, il existe 19 centres réalisant des greffes pédiatriques en France dont 3 à Paris. 40% de ces greffes sont réalisées dans des équipes mixtes « adultes-enfants ». En 2002, seules 7 équipes (St Louis, Robert Debré, Necker, Lyon, Marseille, Nancy et Clermont-Ferrand) dépassaient les dix greffes/an.

Combien faut-il de centres à terme ? Peut-on s'organiser en réseau et si oui comment ?

Il semble utile de favoriser l'émergence de deux centres : Bordeaux et Lille qui desservent de gros bassins de population.

Il est apparu en cours de discussion qu'il serait préférable de mener une réflexion au sein de notre groupe afin d'ébaucher une « carte sanitaire de la greffe pédiatrique » avant que celle-ci ne nous soit imposée ex-abrupto par les instances.

Il apparaît que le nombre de greffes annuelles ne doit pas être le seul facteur pris en compte. La disponibilité des équipes, leur formation, leur histoire sont aussi extrêmement importants. Retirer la greffe à certains centres très investis dans cette activité ne va-t-il pas conduire à une disparition de toute activité onco-hémato dans ce centre ?

Une structuration en maillage plutôt que pyramidale pourrait être considérée.

Un groupe de travail est constitué afin de recenser les besoins et les compétences. Ce groupe doit pouvoir rendre des propositions à la DHOS. Ce groupe sera coordonné par Françoise Méchinaud et comprend : JP Vannier, V Gandemer, A Sirvent, C Paillard, P Bordigoni, K Yakouben, JF Eliaou et H Espérou).

## Session scientifique

### Protocole chimérisme (Pierre Bordigoni)

A ce jour 25 patients ont été inclus, c'est un peu moins qu'escompté mais Saint Louis n'incluait pas jusque là, de même que Clermont Ferrand et Besançon.

Parmi ces 25 patients : 10 LAL, 11 LAM, 3 MDS et 1 JCML ; 10 greffes géno-id et 15 sen (11 MO, 1 CSP, 3 CB).

***Les labos n'ont pas tous renvoyés les fiches techniques. Attention, le FISH n'est pas protocolaire !***

Pour les malades présentant une prolifération polyclonale, la technique en cytométrie de flux est acceptée.

Il est impératif de respecter les laboratoires désignés comme labo de référence dans le protocole et si cela n'a pas été fait lors de l'inclusion de renvoyer un prélèvement initial à ce labo.

La possibilité d'inclure les MDH et LMNH est discutée mais pas retenue.

Merci de signaler les patients ayant un marqueur de MRD dont le seuil de détection ne peut descendre sous  $10^{-2}$ , ainsi que les patients dont l'inclusion a été refusée par les parents.

Les critères de réalisation des RLD sont probablement trop stricts au regard des connaissances actuelles (qui diffèrent de celles disponibles lors de la rédaction du protocole). Les amendements suivants vont être soumis à l'AFSSAPS pour les greffes phéno-id : délai moins long pour la première RLD (<150j) et GVH grade 1 non rédhibitoire.

Pierre Bordigoni rappelle qu'il existe des recommandations d'immunosuppression dans le protocole et qu'il serait bien que le maximum de patients soit traité selon ces recommandations.

### Protocole conditionnement non myélo-ablatif (Catherine Paillard)

L'AFSSAPS vient de rendre un avis sur le protocole de Clermont-Ferrand avec un certain nombre de questions suspensives :

- la mise en œuvre ne serait acceptable que pour des indications consensuelles (sic) et il convient de préciser dans le protocole les diagnostics incluables ainsi que les phases thérapeutiques préalables à l'allogreffe et ce en concertation avec la SFCE. Catherine Paillard rappelle que le protocole avait reçu un avis favorable du CS de la SFCE. Un courrier va être adressé aux responsables des différents groupes de pathologie de la SFCE.
- Les critères d'arrêt du protocole doivent être précisés.

D'autres questions, non suspensives, sont posées :

- faisabilité : 30 patient sen 3 ans ?
- statut tumoral : exclusion des maladies progressives
- étude biologique : à revoir avec Raphaël Rousseau du CLB
- établissement de notice d'information propre à chaque pathologie.

Pierre Bordigoni exprime son interrogation sur la prise de greffe après un conditionnement aussi réduit chez des enfants peu immunodéprimés.

Un seul jour de SAL sera-t-il suffisant, surtout pour des greffes sen ? L'étude SFCE présentée par M Michallet à l'ASH montrait que  $2 \times 2,5$  mg/kg/j fait mieux que 1x ou 3x.

Le principe de recourir également aux greffons sen est retenu, mais pas les greffons placentaires.

## **Etude rétrospective sur les conditionnements sen (JH Dalle, Céline Maurin)**

Voir abstract à l'ASH 2005.

Il apparaît intéressant de faire une sous-étude sur les LAL en différenciant RC1 et RC2, rechute on et rechute off thérapie.

Des études statistiques complémentaires vont être faites en ce sens. Les résultats seront présentés à l'EBMT à Hambourg.

## **Greffes haplo-identiques (P Bordigoni)**

Pierre nous a rappelé que ce type de greffes avait connu un grand intérêt il y a une quinzaine d'années au plan international sans qu'il y ait jamais un vrai engouement en France. Ces greffes sont à nouveau très discutées actuellement et doivent vraisemblablement être reconsidérées dans notre arsenal thérapeutique.

Pierre Bordigoni nous a présenté un travail synthétique sur les publications récentes et les abstracts de l'ASH 2004 et 2005. Il en ressort que dans les maladies à haut risque haplo et CB font jeu égal. L'étude de Vanderson Rocha montre que dans les LAL de l'adulte, haplo = CB en RC1 et CB > haplo en RC2. Pour les LAM, toujours chez l'adulte, les résultats sont les mêmes quelque soit le stade de la maladie.

Les allemands développent des méthodes de T-déplétion respectant les NK.

Il semble également possible d'utiliser des conditionnements non myéloablatifs.

Il apparaît donc important d'intégrer les greffes haplo dans nos arbres décisionnels, notamment en cas de nécessité de greffe urgente.

Marie Ouachée et JP Vannier proposent de travailler sur haplo et greffes pédiatriques.

## **Registration study (E Polge, EBMT Paris).**

Il s'agit d'une étude prospective cherchant à connaître le cheminement du raisonnement des greffeurs face à leurs patients entre le moment où une indication de greffe est posée et le moment où la greffe est effectivement réalisée ou ajournée, en terme de type de greffon, compatibilité recherchée ou acceptée a priori, délai etc....

Cette enquête est multicentrique et internationale et se poursuit jusqu'à fin 2006. Il est possible d'inclure de nouveaux centres. A ce jour, 559 patients de 35 centres dont 4 centres français ont été inclus.

De nouveaux centres pédiatriques sont les bienvenus. Contact : [polge@chusa.jussieu.fr](mailto:polge@chusa.jussieu.fr)

## **Facteurs de coagulation coûteux en greffe (P Rohrlich).**

Les patients allogreffés sont susceptibles d'autant plus à risque d'accidents hémorragiques qu'ils sont thrombopéniques, infectés, fébriles et/ou porteurs de GVH $\geq$ 2. Les inhibiteurs de la calcineurine sont responsables de thrombopathie. La GHV digestive favorise les déplétions en facteur XIII. Le SAL perturbe l'agrégation plaquettaire et diminue le nombre de thrombocytes par le biais d'anticorps anti-HLA.

73% des patients allogreffés présentent une complication hémorragique, 41% font une hémorragie sévère et 3,6% décèdent d'une telle complication. Les sites principaux sont digestifs et urinaires. 5% des hémorragies sont intracrâniennes et la moitié d'entre elles en association avec une infection.

Deux facteurs coûteux sont susceptibles d'être utilisés en greffe : le facteur XIII et le facteur VII activé.

Le facteur XIII revient à environ 4400 euros par patient. L'équipe de Besançon l'a utilisé à 4 reprises chez des patients présentant des cystites hémorragiques sévères. La délivrance se fait par ATU nominative en donnant la référence du travail publié de Pihulsh et le taux du patient. L'équipe de Besançon propose une utilisation réservée aux cystites hémorragiques sévères et aux GVH digestives graves.

L'utilisation du facteur VII activé a été rapporté dans quelques cas cliniques et étudié au sein de l'EBMT (essai F7-EBMT) chez 100 patients, contre placebo. Le score hémorragique à H38 a été amélioré chez 81% des patients recevant le facteur VIIa contre 57% des patients sous placebo. 6 accidents thrombo-emboliques ont été rapportés. Il n'y a pas de différence en terme de consommation de produits sanguins.

Les doses préconisées sont de 120µg/kg en dose de charge puis 80\*g/kg toutes les 2 à 4h durant 12 à 24h. Le coût est de 3400 euros/4.8mg.

Pierre Rohrlich va rédiger une fiche proposant facteur XIII dans les GVH digestives sévères ; facteur XIII +/- VIIa dans un second temps dans les cystites hémorragiques ; facteur VIIa à discuter pour les hémorragies cérébrales et alvéolaires.

Il faut penser à intégrer ces indications dans les contrats de bon usage des médicaments actuellement en cours de rédaction avec les pharmacies hospitalières.

### **Utilisation du KGF en greffe (JH Dalle)**

Il est possible mais pas certain qu'Amgen France obtienne d'Amgen USA l'autorisation de mener une étude pédiatrique avec le keratinocyte growth factor. Il nous a été clairement exprimé par la société qu'il fallait qu'il s'agisse d'un essai labellisé par une société scientifique. Il apparaît logique de travailler en concertation avec le groupe douleurs et mucites de la SFCE. Virginie Gandemer se charge de faire le lien entre nos deux groupes à ce sujet.

### **Molécules antivirales dans les viroses respiratoires post-greffe (C Galambrun)**

Deux molécules sont disponibles pour le VRS : Synagis (15mg/kg/mois soit 500 à 1000 euros/mois et 5 injections au total) et la Ribavirine (traitement de 7 à 15j en IV et/ou aérosol soit 12 à 25000 euros).

L'incidence des infections à VRS demeure faible dans la littérature (1.3 à 7.5%) et rarement grave (1.1% de mortalité). 35 à 50% des infections respiratoires post greffe sont à VRS avec une médiane de survenue à J120 et un risque relatif 3 fois plus important chez les enfants que chez les adultes.

Il ne semble pas exister de protocole sur ce sujet y compris dans les grands centres.

On peut envisager le problème selon un angle :

- préventif : patient VRS + : il faut décaler la greffe (clearance moyenne de 3 semaines, décalage médian de la greffe : 35j).
- préemptif : une seule étude disponible (Anaissie, Blood 2004) en autogreffe de myélome qui conclut à la vraisemblable absence d'intérêt du traitement préemptif.
- Curatif : association ? IgIv ? aérosol, IV, Ac ?

Les risques d'infection à VRS sont majorées par une lymphopénie prolongée, une GVH > II, le type de greffon (URDMM>URD>géo-id>auto), infection avant J30 majore le risque de pneumopathie sévère qui elle-même entraîne un risque de mortalité accru.

A contrario, pour les infections à haemophilus, les patients sous corticothérapie développent moins de pneumopathies sévères probablement par diminution de la réponse inflammatoire locale.

Concernant le Synagis, il n'existe aucune étude en greffe. Pour mémoire, ce produit ne semble avoir d'efficacité qu'en préventif chez l'ancien prématuré. L'équipe de Saint Louis l'utilise en association avec la Ribavirine.

Deux études sont disponibles pour Ribavirine et VRS (Mc Carthy BMT 1999 et TN Small BMT 2002). L'une d'entre elle conclut à l'absence d'évolution des infections respiratoires hautes vers des infections des voies aériennes inférieures chez les patients traités précocement. Une étude randomisée serait la bienvenue mais sera très difficile à mettre en place.

A-t-on suffisamment de données pour émettre des recommandations ? Par exemple, ribavirine aérosol chez les patients à risque (lymphopéniques, sous stéroïdes ou avant J30) si VRS+.

A Nancy, tout patient greffé présentant une symptomatologie de rhino a une aspiration pharyngée et si PCR positive pour le VRS est mis sous Ribavirine per os (Rébétol).

Claire Galambrun se charge de mettre en place un observatoire dans les différents centres de greffe pour tenter d'évaluer les conduites à tenir de chacun et l'incidence de ces infections.

#### **SCF chez l'enfant (C Dumesnil)**

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique pédiatrique qui va démarrer afin de colliger les cas d'utilisation de SCF avec association ou non de GCSF dans les échecs de mobilisation de CSP.

#### **Prochaines dates de réunion**

**14 juin à Lyon**

**17 octobre à Besançon**

**janvier 2007 à Rouen**