

Compte-rendu de la réunion du groupe pédiatrique de la SFGM-TC Hôpital Robert Debré, Paris – 05 février 2008.

Présents :

Y.Bertrand ; P.Bordigoni ; B.Bruno ; H.Cavé ; JH Dalle ; F.Delabarre ; S.Drunat ; C.Ferry ; V.Guérin ; F.Legrand ; G.Leverger ; P.Lutz ; E.Merlin ; V.Mialou ; C.Paillard ; D.Plantaz ; L.Peltier ; M.Poirée ; P.Rachieru ; Y.Réguerre ; N.Rives ; A.Salmon ; N.Simmonard ; P.Terra

Administratif – Vie du groupe pédiatrique :

1. Prochaine réunion : le 5 juin prochain à Nantes, lors du congrès annuel de la SFP et de la journée SFCE. Les sujets suivants seront abordés : projet Childhope (R. Rousseau) ; aspects dermatologiques de l'allogreffe ; protocole FLAMSA-greffe dans les LAM réfractaires (A. Salmon) ; conditionnement atténué (M. Mohty). Il devrait aussi y avoir une réunion des infirmières de greffe pédiatrique.
2. Pierre Bordigoni annonce qu'il arrêtera de superviser le groupe pédiatrique à compter du mois d'octobre prochain, à l'occasion du congrès de la SFGM-TC. Il convient d'ici juin que les candidats intéressés se fassent connaître. A ce même congrès auront lieu les élections pour le renouvellement du C.A. de la SFGM-TC. On rappelle que les pédiatres constituent un collège électoral identifié et bénéficient de deux sièges « réservés » dans le CA. Les deux élus actuels sont F Bernaudin et JH Dalle. L'un et l'autre sont ré-éligibles. Lors de la réunion de juin seront discutées les candidatures : souhaitons-nous présenter deux candidats au nom du groupe pédiatrique ou laissez-t-on libre choix à chacun d'entre nous de se présenter ?
3. Pierre Bordigoni a abandonné en novembre dernier son siège de représentant français auprès de la « Pediatric Disease Working Party » de l'EBMT. JH Dalle l'a remplacé lors de la réunion de novembre à Gènes. Après discussion avec l'ensemble des présents, il est décidé que JH Dalle reprend officiellement le poste.

Protocole IBFM des LAL (JH Dalle)

Le protocole a été envoyé à tous les centres il y a plusieurs semaines. Il est représenté in extenso au cours de cette réunion.

Différents problèmes sont soulevés :

- Place des greffons de Sang Placentaire : Gérard Michel renouvelle son étonnement sur le positionnement de ces greffons dans ce protocole. Historiquement, le protocole strictement austro-germanique n'incluait pas les cordons. Il s'agit donc d'un progrès relatif. Ceci étant, il est décidé de rédiger un courrier au board du protocole afin d'officialiser la position du groupe français qui « s'étonne que des cordons < 6/6 soient nécessairement considérés comme des greffons mismatches, à l'égal de greffons haplo-identiques ou < 9/10. Ceci revient à considérer qu'un DVM 9/10 DRB1 différent est « meilleur » qu'un cordon 5/6 riche ». Il est proposé de joindre à ce courrier l'algorithme de choix du protocole 1CB vs 2CB.
- Utilisation de l'ATG Fresenius en remplacement de l'ATG Genzyme. La première molécule n'est pas « T2A » à la différence de la seconde. Cela revient à imputer le coût de la molécule sur le GHS de greffe (+ forfait greffe) au lieu de la faire rembourser par la caisse de sécurité sociale de l'enfant traité. Grossièrement, pour un enfant de 30kg, le surcoût serait de l'ordre de 5000 euros. Un PHRC a été déposé pour financer une partie de ce coût ainsi que le coût de promotion du protocole.

- Globalement, une centaine d'enfants sont greffés en France tous les ans pour LAL parmi lesquels 60 le sont en situation non apparentée requérant de l'ATG. L'enjeu de la participation du groupe français à ce protocole international en terme de participation à l'avenir à la conception des futurs protocoles de ce consortium semble justifier que nous acceptions ce surcoût...au moins dans les centres qui obtiendront la molécule. Des contacts ont été pris avec Frésenius de façon à voir comment cette firme pourrait intervenir financièrement. Après discussion, il est convenu qu'avec ou sans obtention du PHRC, il faut que nous participions à ce protocole. On va tenter d'obtenir de Frésenius qu'ils financent les observations. Les formulaires de participation des centres à ce protocole ont été adressés aux centres la semaine du 11 février : **merci de les retourner dans les meilleurs délais.**

Protocole RICE (C. Paillard)

Il est rappelé que depuis la version initiale, différents amendements ont été adoptés : 1 jour de plus de SAL, acceptation des donneurs non apparentés en limitant le nombre de CD34+ injectées à $8.10^6/kg$, acceptation des CB ; modulation de la ciclosporine et DLI éventuelles en fonction du chimérisme et du contrôle tumoral.

Les critères d'inclusion sont volontairement très larges, avec un objectif de 30 patients inclus en 3 ans.

Ce protocole bénéficie d'un PHRC régional depuis 2006 et une demande de PHRC national vient d'être déposée pour financer des études biologiques sur la reconstitution immunitaire et l'effet anti-tumoral (Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand – R Rousseau).

A ce jour, 9 enfants ont été inclus (4 MDH, 2 LAM, 2NB, 1 RMS). Parmi les 4 MDH (réfractaire ou en rechute, conformément au protocole) 2 RC et 2 RP obtenues après DLI avec un effet GVT qui semblent clairs. Les 4 patients sont 100% donneurs.

Le rythme des inclusions est lent. Guy Leverger soulève la nécessité d'insister auprès des centres qui font de l'oncologie solide. P Bordigoni pense que le nombre de patients avec MDH devrait augmenter, ce d'autant que C Paillard indique qu'il a été demandé au comité Hodgkin de la SFCE de définir des indications propres au MDH pour ce protocole. Il précise que ce traitement est « presque » réalisable en ambulatoire. G Michel suggère que les premiers résultats soient largement diffusés au sein de la SFCE et de la SFGM -TC.

On rappelle que toute inclusion est subordonnée à la soumission du dossier auprès du conseil scientifique de la SFGM-TC (sfgm-tc@orange.fr , à l'attention du Pr Michallet). Le dossier est adressé à trois experts du groupe pédiatrique qui valide ou non l'indication.

Protocole IgH-TCR / Chimérisme (P.Bordigoni).

S Kandolf, ARC de l'étude, est revenue de son congé maternité il y a une quinzaine de jours.

La fin des inclusions est prévue dans 6 mois et le nombre de patients inclus sera conforme aux prévisions.

Seules 4 réinjections de lymphocytes du donneur ont été réalisées, ce qui revient à dire qu'il n'y a quasiment aucun impact pratique à l'énorme travail de surveillance qui a été demandé aux biologistes.

Pourquoi si peu de RLD ont-elles été réalisées ? manque de conviction ? beaucoup de CB ? (en fait 20%...donc 80% de MO). Parmi les profils déjà analysables, il apparaît très peu de chimérisme croissant en post-greffe et peu de positivité d'IgH TCR. Donc, différemment de

ce qui est rapporté (rétrospectivement) dans la littérature, le faible nombre de RLD réalisé tient avant tout au faible nombre de patients rencontrant les critères de réalisation.

On peut s'interroger sur le J150 comme dernier point d'évaluation de la MRD post-greffe...est-ce trop tôt ? De même une étude du chimérisme sur plus de 6 mois aurait-elle été plus informative ?

L'étude de l'impact du chimérisme et de la MRD en pré et post-greffe sur le pronostic sera possible :

169 pts inclus à ce jour ; 200 prévus d'ici la clôture des inclusions

108 LAL, 46 LAM, 11 MDS et 4 biphéno

15.7% des patients ont une MRD positive à J-30, soit 50% de ce qui est rapporté dans la littérature.

Suivi moyen de 14 mois (6-17)

5 rechutes à ce jour qui étaient tous chimère 100% donneur avant la rechute.

H Cavé fait remarquer que la feuille de recueil n'était pas adaptée car issue du COOPRALL. Cette feuille a été repensée et l'ensemble des résultats va être repris. De même tous les patients non suivis en TaqMan au moment de leur évaluation vont être repris avec cette technique. En réponse à une remarque d'Yves Bertrand sur l'expression des résultats de MRD entre la France et l'Allemagne, H Cavé précise qu'il existe effectivement une différence pour les résultats rendus dans les 1^{ères} lignes de traitement mais pas dans les 2^{ndes} lignes de traitement et que P Bader dans son étude rétrospectives présente ses résultats de la même façon que nous dans cette étude. Ceci étant, elle rappelle qu'il s'agit d'un travail rétrospectif en Allemagne et d'un travail prospectif ici et qu'il est possible que les patients allemands inclus aient été amenés à la greffe avec une masse tumorale supérieure à celle des patients français actuels.

Observatoire Busilvex® (JH Dalle)

Il y a 3 ans, lors de la réunion du groupe pédiatrique qui s'était tenue à Lyon, Gilles Vassal était venu présenter les résultats de l'étude de pharmacocinétique menée au sein des centres SFCE et SFGM-TC dans la population pédiatrique. Ces résultats avaient permis de définir des posologies variables en fonction du poids des enfants de plus de 9 kg. Il avait alors été soulevé l'intérêt d'un recueil des données chez les tout-petits (<9 kg) mais aussi dans un certain nombre d'indications particulières (pathologies de surcharge, maladies hépatiques pré-existantes, seconde greffe...).

Un observatoire coordonné par Gilles Vassal et appuyé par Pierre Fabre Médicaments va se mettre en place début avril. Il sera proposé de réaliser une pharmacocinétique chez ces enfants particuliers (après les doses 1, 9 et 13). Trois centres réaliseront les dosages : Strasbourg, Lyon et IGR et la modélisation sera réalisée par le centre de recherche de Pierre Fabre Médicaments.

Le financement du convoyage rapide des échantillons est à l'étude. **Par contre, le coût des dosages ne sera pas pris en charge.**

Une modification de la dose sera suggérée par le centre de pharmacocinétique mais c'est le clinicien qui choisira de l'appliquer ou non.

V. Gandemer fait remarquer qu'outre les dosages, cela risque de constituer un surcoût pour certains centres qui font réaliser les préparations centralisées de cytostatiques à des horaires permettant d'économiser des ampoules de produit alors qu'ici il est demandé que la première injection se fasse en début de matinée afin que les échantillons de PK puissent être expédiés en début d'après midi.

Cryoconservation testiculaire (Pr N. Rives, Rouen).

Madame Rives fait un point sur les connaissances actuelles :

- La gonade masculine est beaucoup plus sensible que la gonade féminine aux agents toxiques
- Cette sensibilité est sujette à de très grandes variabilités inter-individuelles.
- Pour pouvoir obtenir des spermatozoïdes, il faut impérativement que des cellules germinales souches aient été préservées dans le testicule
- On ne sait pas à l'heure actuelle réaliser de spermatogénèse complète in vitro.
- Chez l'animal, primates et souris, après autogreffe, la reprise de la spermatogénèse est partielle et insatisfaisante. Par ailleurs, il a été démontré qu'après congélation – décongélation de fragments testiculaires de souriceaux pré-pubères, les cellules de Leydig sont susceptibles de produire de la testostérone et on peut relancer la méiose jusqu'au stade pachytène.
- 10 demandes ont été produites à ce jour pour des cryoconservations chez des garçons traités par chimiothérapie, aboutissant à 6 prélèvements (3 abandons parentaux, 1 refus).

Un PHRC est en cours, ainsi qu'un STIC, concourant à la création d'un réseau clinico-biologique d'une quinzaine de centres.

Un quart de testicule est prélevé, bilatéralement.

Si après 5 mois d'inclusion (25 patients estimés), l'analyse intermédiaire des fragments congelés-décongelés montre que 80% de ces fragments contiennent des cellules germinales, le protocole sera poursuivi.

G Michel fait remarquer que le plus souvent les enfants greffés retrouvent une fonction endocrinienne testiculaire sub-normale avec un taux de testostérone normal au prix d'une augmentation de LH et FSH. L'ablation de 25% du volume testiculaire ne risque-t-elle pas d'entraîner une perte de ce fragile équilibre ?

N Rives ne peut se prononcer de façon tranchée sur cette question.

Protocole 1CB vs 2CB dans les hémopathies malignes de l'enfant et de l'adulte jeune (G Michel)

G Michel présente une nouvelle fois ce protocole qui fait l'objet d'une demande de PHRC Cancer National avec une promotion AP-HM. Il insiste sur l'importance de l'étude économique incluse dans ce protocole qui devra répondre aux questions « greffer deux CB est-il plus cher que greffer un CB ? et si oui, ce surcoût est-il rentable ? ».

G Michel précise qu'il existe un algorithme de choix des unités de sang placentaire très détaillé et qu'il est indispensable de s'y conformer.

Il rappelle que ce protocole ne vient pas en concurrence avec le protocole « Minicord » puisque le conditionnement retenu ici est myélo-ablatif.

La randomisation 1CB vs 2 sera stratifiée sur l'âge, le diagnostic initial, TBI vs non TBI et centre de greffe.

P Bordigoni pense que l'AFSSAPS va probablement poser beaucoup de questions et qu'il faudra probablement pas mal discuter pour obtenir l'autorisation des instances.

G Michel admet que cela risque d'être ardu mais a d'ores et déjà obtenu le soutien de l'ABM puisque le protocole tend à apporter une réponse économique à une pratique déjà très largement répandue !

Protocole Leukotac (M Ouachée)

Marie Ouachée établit un état des lieux : soumission d'une demande de PHRC Cancer national au nom du groupe pédiatrique de la SFGM-TC et en parallèle, avec le soutien de l'industriel (EUSA Pharm) d'une demande SP7 au niveau européen, avec la participation des centres de Monza (Italie) et de Barcelone (Espagne).

Résultats des deux appels d'offre sous quelques semaines.

Photothérapie extra corporelle (E Merlin)

Cet essai est maintenant conçu pour prendre le relais du protocole Leukotac, pour les patients en 3^{ème} ligne de traitement de GVH aiguë.

Sur le diaporama proposé, il était prévu de réaliser une première évaluation après 4 semaines. Cela semble trop long et va donc être ramené à 15 jours et 6 séances.

L'analyse statistique initialement prévue selon un schéma multi-étapes de Fleming sera finalement réalisée selon un schéma bayésien permettant de faire une analyse en continu et non par paliers de 10 patients.

Il faudra être attentif au taux d'hémoglobine minimum requis pour débiter les séances.

Les techniques retenues sont Therakos pour les plus de 40kg et Cobe-Uvamic pour les moins de 40kg (permet de prélever plus de cellules et notamment plus de cellules mononuclées).

Le financement devrait être assuré par une participation privée (Therakos, Cobe-Spectra et Uvadec) complétée d'un PHRC local. Onze centres sont susceptibles de participer.

Le but est d'inclure 30 patients en 3 ans, ce qui est peut-être ambitieux non pas relativement au nombre de patients intéressés mais relativement aux difficultés d'accès à la technique (+/- les difficultés de voies d'abord).

P Bordigoni indique qu'il a l'impression que l'usage des anti-RIL2 modifie l'histoire naturelle de le GVH avec la survenue de GVH subaiguës voire torpides et qu'il est indispensable de prévoir la cGVH dans les critères secondaires d'évaluation.

P Bordigoni propose également d'inclure les adultes jeunes.

Le protocole devait être présenté au groupe alloréactivité du 6/02 mais n'a pu l'être faute de temps.

La réunion prend fin vers 17h.

NB : l'ensemble des diaporamas présentés est disponible sur le site de la SFGM-TC (<http://www.sfgm-tc.com>).