

Compte rendu du Groupe de travail « Alloréactivité »

31 janvier 2007 de 13h30 à 17h, Hôtel Mercure Terminus Nord.

Présents : JF Eliaou (Montpellier), Ph Guardiola (Angers), Th Guillaume (Nancy), P Chevallier (Nantes), L Dal Cortivo (Paris Necker), JH Dalle (Paris, Robert Debré), C Galambrun (Marseille, Timone), A Huynh (Toulouse), N Fegueux (Montpellier), A Sirvent (Nice), F Legrand (Besançon), F Garban (Grenoble), A Dutour (Lyon, CLB), R Rousseau (Lyon, CLB), C Cordonnier (Créteil), G Michel (Marseille), S Wittnedl (Villejuif, IGR), H Vié (Nantes, U 601), G Gallot (Nantes, U 601), P Loiseau (Paris, St Louis), V Dubois (Lyon), B Clemenceau (Nantes, U 601), P Bordigoni (Nancy), JO Bay (Clermont Ferrand), H Esperou (Paris, St Louis, ABM), S Maury (Creteil), I Yakoub Agha (Lille), M Michallet (Lyon), V Lapierre (Paris, ABM), F Lefrère (Paris, Necker), B Rio (Paris, Hotel Dieu), S François (Angers), Th Fagot (Clamart), E Daguindau (Besançon), Z Chir (SFGM-TC), E Bachy (Lyon), M Robin (Paris, St Louis), K Yakouben (Paris, Robert Debré), L Fouillard (Paris, St Antoine), N Parquet (Paris, St Louis), P Tiberghien (Besançon), N Dhédin (Paris, La Pitié-Salpêtrière), D Blaise (Marseille, IPC), A Buzyn (Paris, Necker).

Rappel de l'agenda des prochaines réunions :

GTA 10 et 11 Mai 2007, à St Germain en Laye, organisée par Genzyme sur le thème « Place des NK en thérapie cellulaire : Mythe ou réalité »

Le 16 février 2007 à Paris, sur « Allogreffe et LNH », Réunion conjointe SFGM-TC et groupes maladie (GELA, GOELAMS) organisée par Noël Milpied.

Présentations du groupe de travail « Centres Receveurs » (laboratoires HLA)

Anne Dormoy a présenté au nom du Groupe de travail « Centres Receveurs » organisé par FGM, une proposition de logigramme décisionnel pour le choix d'un donneur volontaire en fonction du typage HLA. Cet arbre décisionnel a été envoyé aux centres receveurs (Laboratoires HLA). Hélène Espérou au nom de la SFGM-TC et de l'ABM propose une enquête auprès des cliniciens pour connaître les pratiques des centres et faire un état des lieux. On propose d'évaluer dans un an la proposition du groupe de travail et de voir s'il y a une évolution des pratiques des centres. Ces résultats peuvent permettre de discuter les choix quand à l'augmentation de la taille des registres ou des banques de sang placentaires.

Les résultats des études rétrospectives réalisée par Zina Chir et en cours de finalisation sont présentées

- Mauricette Michallet présente au nom du CS de la SFGM-TC une procédure qu'il faudra suivre pour toute nouvelle demande d'étude rétrospective, afin que tous les centres prennent connaissance et donnent leur accord sur l'étude.
- Jacques-Olivier Bay présente son projet d'étude des doubles greffes à conditionnement non myélo-ablatif du registre. Il manque encore beaucoup de

données car l'extraction est difficile. Il manque en particulier l'indication de la deuxième allogreffe. Le travail se poursuit avec Zina Chir.

- Le projet de Steven Legouill sur les LNH T est présenté, mais il manque encore 17 greffes sur les 50 du registre, pour lesquelles des centres n'ont pas répondu. Il apparaît clairement au cours de la discussion que des greffes n'apparaissent pas dans le registre et que certains centres qui en ont fait n'ont pas été contactés. Il serait logique d'envoyer directement aux centres un courrier pour leur demander de rapporter leurs malades qui n'apparaissent pas sur le registre afin de récolter plus de patients.
- Agnès Buzyn présente le travail d'Andréa Toma qui a finalisé l'étude sur les 103 greffes à conditionnement non myelo-ablatif réalisées avec un donneur de fichier typés en 4 digit et qui montre que les mismatches A et/ou B sont délétères sur la survie. Ces résultats seront présentés à l'oral à l'EBMT.
- Patrice Chevallier présente son étude sur les sarcomes granulocytiques. Les résultats ne semblent pas mauvais malgré la réputation de mauvais pronostic de ces maladies. Il semble cependant qu'il n'y ait que des chloromes associés à des LAM dans cette étude et aucun sarcome granulocytique isolé. Le registre ne permet peut-être pas de les identifier. Là encore, un courrier va être envoyé aux centres directement pour recenser les patients.
- Emmanuel Bachy présente l'étude conjointe SFGM-TC/ Groupe ALFA sur les facteurs pronostiques des LAM traités dans ces protocoles. Malheureusement, il manque encore les données de cytogénétique.
- Etienne Daguindau, présente son abstract sur 14 patients en rémission prolongée d'une hémopathie maligne après reconstitution autologue, suggérant que certains patients peuvent avoir un effet GvL au cours d'une prise de greffe transitoire.

Propositions de protocoles cliniques

- Raphaël Rousseau présente son travail pré-clinique réalisé au sein d'un consortium Européen d'immunothérapie, montrant la faisabilité d'utiliser des CTL anti-EBV transduits anti-CD33 pour le traitement des LAM. Un projet de protocole transversal adulte/pédiatrique est en cours d'élaboration qui favoriserait une utilisation de ce type de cellules en situation préallogreffe pour le traitement de la MRD avant un conditionnement non myélo-ablatif pour des LAM à haut risque de rechute (JH Dalle/A Buzyn). Un protocole clinique plus avancé sera présenté lors de la prochaine réunion du groupe de travail en mai, pour une finalisation fin 2007 (PHRC).
- Henri Vié présente une autre approche d'immunothérapie montrant l'intérêt de favoriser la réactivité NK par transduction du CD16 dans des CTL anti-EBV. Ces cellules seraient alors utilisées en association avec un anti-corps monoclonal anti-

antigène tumoral pour favoriser l'ADCC. Il n'y a pas encore de protocole prévu mais les possibilités d'utilisation de cette approche sont très larges.

- Gérard Michel présente au nom du groupe pédiatrique un projet de protocole ~~randomisant une~~ d'allogreffe myélo-ablative randomisant un cordon suffisant versus deux cordons dont un suffisant. La question paraît extrêmement pertinente vu l'état actuel des connaissances sur l'intérêt des greffes doubles cordons. Il faut cependant plus de 70 patients/bras. On se propose d'étendre l'âge limite des adultes jusqu'à 35 ans pour avoir assez de patients mais ne pas avoir trop de TRM liée à l'âge. Ce protocole concernerait essentiellement les LAL qui ne peuvent pas bénéficier du protocole de Bernard Rio. Tout le monde s'accorde à favoriser l'émergence de protocoles conjoints pédiatriques/ adultes pour ces questions transversales.
- Nathalie Dhédin présente le protocole d'allogreffe à conditionnement atténué pour les LAL Ph1 du sujet âgé de plus de 55 ans à 59 ans traités dans le GRAAPH. Dans ce protocole, le conditionnement est celui du protocole T2A de Didier Blaise associant Busilvex, ATG et Fluda. Le glivec est prévu en préemptif en post greffe en cas de repositivité du transcrit BCR-ABL.
- Agnès Buzyn présente un projet de traitement de la GvH aiguë avec l'Everolimus associé à la corticothérapie. Il s'agit d'un partenariat avec Novartis. Les résultats des patients traités hors protocole à St Louis ou à Necker avec la Rapamycine ou son dérivé seront présentés lors de la prochaine réunion du groupe en mai. L'objectif de ce projet et de ne pas concurrencer les protocoles actuellement en cours dans la GvH c'est à dire CSM et Leukotac.

Le point d'information sur l'état d'activation des protocoles de thérapie cellulaire ouverts ou prévus en 2007:

- Pas de nouvelles du protocole KGF mais Didier Blaise rapporte un patient traité à Marseille qui a présenté un syndrome de fuite capillaire sévère et qui procure quelques inquiétudes...
- Nathalie Dhédin rappelle que le protocole haplo HSTK est toujours ouvert et qu'un amendement vient d'être réalisé pour augmenter le nombre de lymphocytes T transduits réinjectés pour favoriser la GvL.
- Bernard Rio se plaint de la lenteur de la DRC pour la promotion de l'étude miniallo/ sang placentaire qui n'est toujours pas passé devant l'Afssaps et semble perdu au sein des dédales de bureaux de la DRC...
- Sébastien Maury rapporte 10 patients inclus dans son protocole DLI-déplété en T régulateurs CD25+, sans toxicité apparente. Le protocole reste ouvert à tous les patients en rechute et n'ayant pas répondu à une DLI standard à une dose de 10^7 CD3/Kg.

- Loïc Fouillard annonce que le protocole randomisé CSM en prévention de la GvH aigüe va ouvrir en février et que tous les circuits de production semblent opérationnels même si ils sont complexes. Les inclusions devraient se faire sur deux ans. Plus de 20 centres ont donné leur accord de participation ; Il s'agit d'une question de thérapie cellulaire très intéressante à laquelle la société a les moyens de répondre collectivement.
- Didier Blaise rappelle que le protocole pour les LAM du sujet âgé T2A est ouvert et pose une question importante sur les co-morbidités et le score publié par Seattle.
- Gérard Socié fait savoir que le protocole EBMT Myfortic dans la GvH chronique a pris un peu de retard pour des raisons administratives mais devait ouvrir prochainement.
- Mauricette Michallet présente les difficultés d'inclusion dans le protocole IFM 2005-03 (mauvaise réputation de la mini-allo dans le myélome). Il y a eu un amendement pour pouvoir inclure les patients traités dans d'autres protocoles que l'IFM 2005-01 s'il s'agit de patient traités en première ligne et ayant bénéficié d'une autogreffe.
- Marie Robin propose un projet de protocole Aransep post greffe qui intéresse beaucoup d'équipes. Une version plus aboutie sera présentée en mai.

Merci à tous pour votre présence et à très bientôt.

Agnès Buzyn