

Minutes de la réunion du groupe alloréactivité du 24.11.2005

Présents : Agnès Buzyn, Stephane Bertucci, Didier Blaise, Zina Chir, Nathalie Contentin, Thierry Derevel, Laure Deville, Loïc Fouillard, Frédéric Garban, Mauricette Michallet, Bernard Rio, Anne Sirvent, Lalla Veray, Karima Yakouben,

I. Protocoles prospectifs

1. Le protocole prospectif RIC et sang de cordon a été présenté par Bernard Rio. De nombreux points ont été discutés. Il est souhaité que l'âge limite supérieur d'inclusion soit 65 ans (et non 70 ans), et que seules les LAM et LAL de haut risque soient incluses, avec un conditionnement de type Barker (Fluda 200 mg/m² sur 5 jours, Endoxan 50 mg/kg et ICT 2 gy), avec une prophylaxie de la GVH par CSA et MMF, et G-CSF à partir de J1. La dose de CMN retenue est de 2 à 2.5x10⁷/kg au minimum avant décongélation ; cependant une dose d'au moins 3x10⁷/kg est recommandée. Il est possible de prendre 2 cordons. Les objectifs de cette étude sont l'analyse de la prise de greffe, du chimérisme et une analyse des facteurs pronostiques en univarié et multivarié.

Certains points particuliers ont été abordés :

- l'extension de cette étude aux enfants (Pierre Bordigoni va être contacté)
- l'importance de faire une étude du chimérisme mixte à la fois myéloïde et lymphoïde car des disparités ont été retrouvées dans les études antérieures. La centralisation oligocentrique de l'étude du chimérisme semble nécessaire pour être crédible.
- les cordons devront être 6/6, 5/6 ou 4/6 ; des différences entre classe 1 et classe 2, ou dans la même classe sont admises.

BR écrit le protocole et le fera circuler.

Cette étude a soulevé le problème général des stratégies dans le choix du greffon allogénique. Ce point sera discuté lors de la prochaine réunion du 25 janvier.

2. Didier Blaise a rappelé le protocole KGF dans les allogreffes. Il s'agit d'un essai de phase II qui prévoit d'administrer le KGF 3 jours avant et 3 jours après une allogreffe myéloablatrice de CSP avec une prévention de la GVH par CSA et MTX 4 jours. L'objectif est de réduire le risque de mucite. DB rappelle que MTX 4 jours est associé à une réduction de l'incidence de la GVH chronique dans les allos de CSP (expérience de l'IPC). Cet essai oligocentrique débutera en 2006 et prévoit d'inclure 40 patients.

3. Didier Blaise rapporte le protocole RIC pour les plus de 55 ans qui associe Fluda+Busilvex+SAL (protocole T2A). 74 patients sont à inclure dans 14 centres.

4. Le protocole de phase II-III de traitement de la GVH aiguë corticorésistante par le leukotac est rappelé par Mauricette Michallet. Le laboratoire OPI est promoteur. L'ouverture de cette étude aux centres européens est à discuter.

5. Agnès Buzyn a présenté la proposition de protocole CSM/ expansion de cordon de Luc Douay et Luc Sensebé. Le principe est de comparer 2 bras : un bras associant Cordon et CSM haplo, à un bras associant 1 cordon standard avec 1 cordon amplifié ex vivo. Les endpoints seraient la prise, la GVH et l'hématopoïèse sur le long terme par la mesure in vitro des LTC-IC.

Cette étude sera rediscutée.

6. Loïc Fouillard a présenté le protocole de traitement préventif de la GVH aiguë post allogreffe de CSH par des CSM. Il s'agit d'une étude prospective randomisée, CSM versus

placebo, en double aveugle avec BID pour le patient et sans BID pour le donneur de CSM. Cette étude a obtenu un financement de 600.000 euros par le PHRC 2005. L'essai commencera dans le premier semestre 2006. Dix neuf centres de greffe y participent. La production des CSM se fera dans 6 centres. Il est rappelé que 3 groupes de recherche se sont constitués dans le cadre de l'essai : un groupe d'étude de l'hématopoïèse post greffe de CSM, un groupe d'étude du chimérisme mésoenchymateux et un groupe d'étude sur la reconstitution immunitaire post greffe de CSM. Un état des lieux de ce protocole sera fait lors des prochaines réunions du groupe alloréactivité.

II. Etudes rétrospectives.

1. RIC

- Les résultats des LAL (étude conjointe avec l'EBMT) fait l'objet d'une présentation par Mohamad Mothy à l'ASH.
- L'étude sur les LNH de bas grade se restreindra aux LNH folliculaires .
- Les LNH à grande cellules sera réalisée par Michaël Hummelsberger et Anne Sirvent (Nice)
- L'étude MDH est en cours d'analyse
- L'étude LAM plus de 55 ans est présentée à l'ASH par Didier Blaise
- Sebastien Maury reprend les aplasies médullaires
- Les MDS sont fait par Ibrahim Yacoub-Agha
- Pour les MUD, Agnès Buzyn a soumis un abstract pour l'EBMT
- Anne Sirvent a donné des résultats sur les RIC pédiatriques. En résumé :
 - 31 patients
 - de 1998 à 2005
 - age médian 13 (1-18)
 - 52% de haut risque et 42% de greffe antérieures (auto ou allo)
 - OS : 37% à 1 an et NRM : 26% à 1 an.

2. Zenapax (daclizumab) et Leukotac (inolimumb) et traitement de la GVH aiguë corticorésistante : expérience de Necker présentée par Laure Deville. En résumé :

- 24 patients : 4 inolimumab et 18 daclizumab
- réponse à J8: 21% de RC et 29% de RP
- rechute GVH : 33%
- survie globale : 37%, influencée par la réponse à J8
- réponse liée délai d'introduction de dacli ou ino
- pas de complication infectieuse majeure
- Survie semblerait supérieure au SAL
- nécessité d'essai randomisé

III. Points divers

Prochaine réunion du groupe alloréactivité :

25 janvier 2006

29 mars 2006

Prochain GTA : 10 et 12 mai 2006 sur le thème de la GVH chronique