

COMPTE-RENDU
REUNION DU GROUPE PEDIATRIQUE DE LA SFGM-TC
MONTPELLIER – 9 FEVRIER 2007

Présents :

**F Bernard ; F Bernaudin ; P Bordigoni ; B Bruno ; JH Dalle; F Demeocq ;
T Douksi; S Drunat; JF Eliaou; J Kanold ; F Legrand ; G Margueritte; S Marty ;
S Mathieu ; F Méchinaud ; E Merlin ; V Mialou ; G Michel ; C Normand;
M Ouachée; C Paillard ; S Pall-Kondolff ; Y Perel ; D Plantaz ; M Poirée ;
R Rousseau ; A Salmon ; A Sirvent ; R Tichit; JP Vannier.**

Préambule :

La réunion de Montpellier a été très active avec un nombre important de présentations qu'il est difficile de résumer ici. Le présent compte-rendu est donc assez succinct et l'ensemble des présentations sous forme de diaporama est disponible sur le site de la sfgm-tc (www.sfgm-tc.fr). Merci à l'ensemble des orateurs de la journée d'avoir accepté cette forme de diffusion.

Protocoles actifs :

Chimérisme – Suivi de la maladie moléculaire TCR-IgH (P Bordigoni)

90 patients ont été inclus à ce jour après 19 mois d'activité. Après un début un peu lent, le rythme des inclusions est maintenant satisfaisant. Il est possible que les 200 patients prévus soient inclus dans les 36 mois programmés de l'étude. A défaut, une courte prolongation des inclusions sera organisée.

Les remboursements des analyses par les différents laboratoires peuvent d'ores et déjà être effectués en s'adressant à Sandrine Pall-Kondolff.

Pierre Bordigoni précise que l'ensemble des données générées par cette étude sera exploitable pour d'autres travaux.

Actuellement, il manque des données relatives aux patients les plus récents mais également de patients plus anciennement inclus en raison d'un mauvais retour des résultats.

Globalement, il est surprenant de constater que le taux de chimérisme mixte croissant tout comme le nombre de patients ayant une MRD positive post-greffe sont deux fois plus faibles dans ce protocole que ce qui est rapporté par les autres études, notamment allemandes...

Le calendrier de suivi des chimérismes – tous les 15 jours, sur sang – est assez bien respecté. Pour information, l'étude actuelle de Bader en Allemagne prévoit un suivi de celui-ci deux fois par semaine.

Il manque beaucoup de MRD à J30 : seulement 4 patients sont disponibles !

Attention à respecter les techniques prévues dans le protocole.

Il faut impérativement que les résultats de MRD soient rendus dans les 15 jours qui suivent le prélèvement, ce qui n'est pas le cas actuellement avec des déviations de protocole importantes et des retards dans l'arrêt des immunosuppresseurs et l'administration de la DLI n°1.

Une réunion doit être organisée prochainement avec les biologistes participant au protocole de façon à :

- redéfinir les techniques considérées comme valides ; notamment, décider s'il convient d'accepter la cytométrie de flux comme technique pour le suivi de la MRD.
- Reconsidérer, réorganiser les voies d'acheminement du rendu des résultats à Sandrine Pall-Kondolff.

Protocole greffes à conditionnement atténué dans les tumeurs solides et les hémopathies malignes de mauvais risque (C Paillard).

Le protocole est maintenant activé et un certain nombre de centres a demandé à participer.

Demeure la question des experts soulevée par l'AFSSAPS. Cette instance a émis le souhait qu'il s'agisse de deux experts de la SFGM-TC. Peut-être aurait-il été plus judicieux qu'il s'agisse de deux experts issus de la SFCE.

Après discussion, il est demandé que le dossier de chaque enfant soit étudié collégalement par le comité de maladie considéré au sein de la SFCE (la saisine du comité peut être effectuée par courrier électronique). Dès lors que l'indication d'inclusion dans le protocole est arrêtée par le comité maladie, il convient au médecin responsable du centre de greffe où va être pris en charge l'enfant de saisir le conseil scientifique de la SFGM-TC en la personne de Mauricette Michallet qui sollicitera deux experts.

Pour les greffes phéno-identiques 10/10, la prophylaxie de la GVH est renforcée par un second jour de Thymoglobuline® 2,5mg/kg

Futurs protocoles

Greffes haplo-identiques (JH Dalle, JP Vannier)

Les résultats actuellement présentés par différentes équipes et en particulier l'équipe de Ruppert Handgretinger à Tuebingen sont très intéressants.

Un protocole de greffe haplo-identique négativement déplété en CD3 et CD19 et après conditionnement atténué (Fludarabine 200mg/m² ; Thiotepa 10mg/kg ; Melphalan 140mg/m²



et OKT3) va être initié dans les prochaines semaines. Il concernera des enfants présentant des hémopathies de mauvais pronostic. Compte-tenu du caractère très expérimental et pilote de la démarche, il est convenu qu'il s'agira d'un protocole uni ou pauci-centrique (Robert Debré +/- Rouen).

Leukotac® en traitement de la GVH aiguë corticorésistante (M Ouachée-Chardin)

Marie Ouachée a distribué un synopsis de protocole d'utilisation de cet anticorps monoclonal murin anti-sous unité alpha du récepteur de l'IL2 en rappelant que les essais d'utilisation en prophylactique n'ont pas été concluants. Un protocole européen chez l'adulte, dans la même indication, devrait très prochainement débiter. Il est vraisemblable que le Laboratoire OPI accepterait d'être partenaire de l'essai sans être promoteur.

Le schéma précis d'administration, les points de pharmacocinétiques, les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les objectifs secondaires doivent être discutés dans les semaines qui viennent. Marie Ouachée se charge d'organiser une réunion avec ceux et celles d'entre nous qui sont intéressés. Merci de bien vouloir se signaler auprès d'elle (marie.ouachée@rdb.aphp.fr).

Photophérèse extra-corporelle et greffes pédiatriques (A Sirvent, E Merlin, F Méchinaud)

Un questionnaire a circulé ces dernières semaines afin de réaliser l'inventaire des pratiques. Onze centres pédiatriques ont répondu. Les résultats de cette enquête sont disponibles en diaporama.

Etienne Merlin a présenté l'expérience du centre de greffe pédiatrique de Clermont-Ferrand (à paraître dans *Transplantation*, 2007).

Proposition est faite de mettre en place un protocole de prise en charge de la GVHD chronique par photophérèse extracorporelle. Ce protocole sera coordonné par les centres de Clermont-Ferrand, Nantes et Nice.

Drépagreffe (F Bernaudin)

Ce protocole vise à évaluer le devenir des enfants présentant une drépanocytose SS et S β 0 avec doppler transcrânien pathologique selon qu'ils disposent ou non d'un donneur génétique permettant d'organiser une greffe dans le trimestre suivant le diagnostic du doppler pathologique en appariant un enfant greffé avec deux enfants non greffés mis sous programme d'échanges transfusionnels au long cours.

Ce protocole a fait l'objet d'une demande de PHRC en 2006 refusée en dépit de bonnes notes. Une nouvelle demande a été introduite cette année.

Il est fait remarquer qu'un des problèmes majeurs sera le respect du délai de 3 mois pour organiser la greffe.



Greffe de cordon (simple versus double) chez l'enfant et l'adulte jeune (C Galambrun, G Michel, F Méchinaud, JH Dalle, P Bordigoni).

Ce protocole viserait à évaluer l'intérêt de l'effet dose cellulaire et surtout de l'effet GvG (greffon versus greffon) chez des patients d'âge pédiatrique et de moins de 35 ans présentant une hémopathie maligne nécessitant une allogreffe à conditionnement myélo-ablatif (TBI-Endoxan ou Busilvex Endoxan selon l'âge) et ne disposant pas d'un donneur géno-identique ou phéno-identique disponible dans un délai jugé raisonnable par le centre greffeur.

Un groupe de travail est constitué, regroupant des greffeurs pédiatriques et adultes. Un protocole finalisé devrait être proposé pour PHRC à l'hiver 2007.

Greffe séquentielle dans les LAM de l'enfant en l'échec (A Salmon)

L'équipe de Nancy propose de réfléchir à la mise en place d'un protocole pour les patients pédiatriques présentant une LAM réfractaire ou en rechute précoce et susceptible de recevoir une chimiothérapie de cytoréduction suivie d'une allogreffe à conditionnement atténué.

Le type de chimiothérapie pourrait être calqué sur un protocole germanique : Aracytine, Fludarabine, Amsacrine suivis de TBI 4Gy et Endoxan + SAL.

Certains font remarquer que nombre de patients susceptibles d'être inclus dans une telle étude seraient en échec récent d'une cure de FLAG+/-Daunorubicine liposomale. Il faut donc peut-être imaginer une autre séquence de chimio-greffe que celle contenant de la fludarabine et de l'aracytine.

Un groupe de travail va se constituer autour d'Alexandra Salmon pour élaborer un tel protocole.

Utilisation de lymphocytes T allogéniques contre l'EBV (F Méchinaud)

Françoise Méchinaud rappelle l'ouverture de ce protocole destiné aux patients présentant une lymphoprolifération à EBV et en échec de traitement. Une banque de CTL est disponible dans le laboratoire d'Henri Vié à Nantes. Un algorithme décisionnel est proposé dans le diaporama.

Divers

CTL anti-CD19 et anti-CD33 (R Rousseau)

Raphaël Rousseau présente le travail du consortium européen ChildHope qui travaille sur l'immunothérapie anti-tumorale. Il s'agit d'un consortium développant une thématique transversale depuis la recherche fondamentale (mise au point de vecteur rétroviraux, de gènes suicides, développement de clones de CTL EBV armés CD19 ou CD33) jusqu'à la recherche clinique et la mise en place de phases 1-2.



Agnès Buzyn va coordonner avec JH Dalle la mise en place d'un protocole d'utilisation de CTL anti-CD33 en pré-greffe. Le projet est de demander un PHRC 2008 pour démarrage possible en 2009.

Un projet CTL anti-CD19 en post-greffe est coordonné par les membres allemands du consortium.

Il est envisageable que le groupe pédiatrique de la SFGM-TC propose de son côté un pilote utilisant des CTL anti-CD19 en pré-greffe, par exemple pour des enfants en RC mais ayant une MRD $>10^{-3}$.

Une réunion sera organisée dans le cours du printemps à ce sujet.

Résultats de l'étude ICT-Endoxan vs TAM (C Maurin, JH Dalle)

L'étude présentée en 2005 à l'ASH est maintenant finalisée. Elle a été restreinte aux LAL RC2 et les analyses statistiques ont été refaites, conformément aux guidelines de l'EBMT.

Le manuscrit devrait être achevé dans le courant du printemps puis soumis aux différents centres participants pour relecture et validation du nom et de l'ordre des auteurs.

Etude séquelles greffés / non greffés Marseille – Nancy (G Michel)

En raison de l'heure tardive, la présentation de Gérard Michel est ajournée.

La prochaine réunion du groupe pédiatrique aura lieu au mois de juin prochain à Rouen juste avant ou juste après le congrès de la Société Française de Pédiatrie (Lieu et date à préciser)