

IMMUNOINTERVENTION PRE-EMPTIVE Algorithme

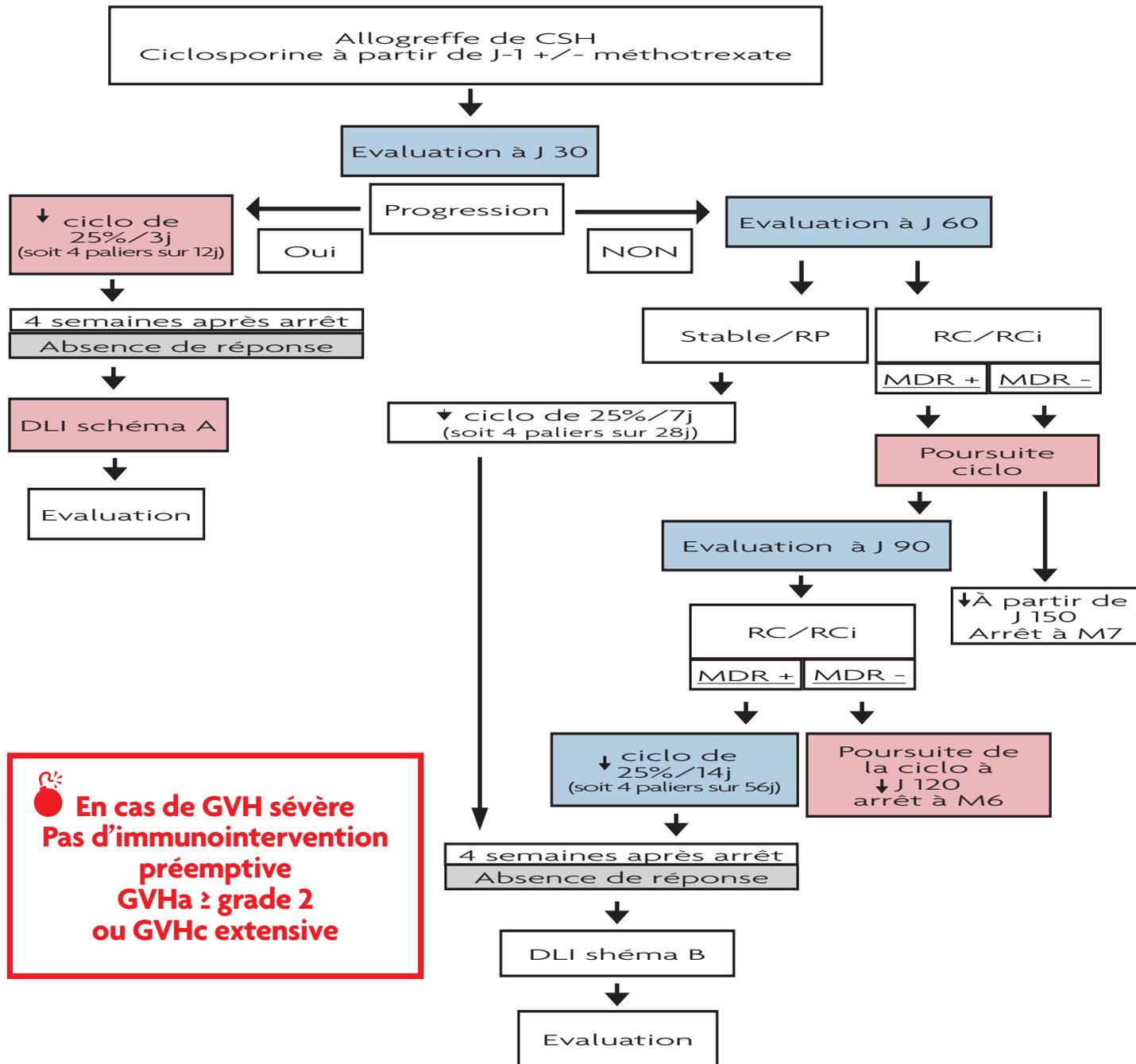


Schéma A : Maladie progressive :

- DLI n°1: 5×10^6 CD3/kg (du receveur)
- ↳ En l'absence de réponse antitumorale et de GVH sévère, 8 semaines après la DLI n°1
- DLI n°2: 1×10^7 CD3/kg
- ↳ En l'absence de réponse antitumorale et de GVH sévère, 8 semaines après la DLI n°2
- DLI n°3: 5×10^7 CD3/kg

Schéma B : Maladie persistante en RC ou RCi mais avec MRD sanguine positive :

- DLI n°1: 1×10^6 CD3/kg (du receveur)
- ↳ En l'absence de réponse antitumorale et de GVH sévère, 8 semaines après la DLI n°1
- DLI n°2: 5×10^6 CD3/kg
- ↳ En l'absence de réponse antitumorale et de GVH sévère, 8 semaines après la DLI n°2
- DLI n°3: 1×10^7 CD3/kg

**Éradication de la maladie résiduelle
par immunointervention préemptive
après allogreffe de cellules souches
hématopoïétiques dans la leucémie
lymphoïde chronique.**

Protocole ICLL 03 RICAC-PMM

Groupes SFGM-TC, GOELAMS, GCFLCMW

Titre abrégé : ICLL 03 RICAC-PMM
N° IDRCB 2011-A00906-35



Investigateur principal coordonateur

Prof. Olivier Tournilhac

Investigateur principal associé

Dr Nathalie Dhédin

Promoteur

CHU Clermont-Ferrand

	Bilan Initial : évaluation de la LLC et bilan pré greffe	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12
Examen clinique		x	x	x	x	x	x	x	x
NFS, réticulocytes	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fibrinogène, TP, TCA Ionogramme, transaminases, bilirubinémie, urée sanguine, créatininémie, calcium, glycémie, phosphatases alcalines	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bilan d'hémolyse + test de Coombs	x								
Electrophorèse et immunoelectrophorèse des protides sanguins	x	x	x	x			x		
Scanner thoraco-abdomino pelvien*	x			x			x		x
Dosage des immunoglobulines	x								
BOM**	x			x			x		x
Immunophénotypage lymphocytaire sanguin réalisé par cytométrie de flux à 10 couleurs = MRD***	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sérothèque***	x								
Score de Sorror	x								
Echographie cardiaque (FEV), ECG	x								
Epreuves fonctionnelles respiratoires avec DLCO	x								
Détermination du groupe sanguin et contrôle du typage HLA	x								
Sérologie CMV/EBV, HTLV1-2 HIV (2 tests Elisa) et antigène HIV p24, HBV, HCV, toxoplasmose, TPHA VDRL	x								
Détermination des marqueurs de chimérisme en biologie moléculaire et sur sang total [†] .	x	x	x	x			x		x
Reconstitution immunologique = étude phénotypique des sous populations T, B et NK (c'est à dire CD3, CD4, CD8, CD19 et CD56)	x	x	x	x			x		x
Chimérisme sur cellules triées****	x	x	x	x			x		x

* Evaluation systématique du scanner réalisée en prégreffe, à M3, M6 et M12. Les médecins en charge des patients sont laissés libres de pratiquer d'autres scanners pour documenter le niveau de réponse ou de progression de la LLC, si cela est indiqué.

** la BOM doit être réalisée si l'examen clinique, l'hémogramme et le scanner réunissent les critères d'une RC ou RCi, avant greffe ou dans le suivi post greffe, pour confirmer la RC ou la RCi selon les critères IWCLL. Si la BOM était négative initialement lors du bilan d'inclusion, celle-ci ne sera pas refaite.

*** Envois centralisés Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, (pré-greffe : 3x7ml sang tubes EDTA + 7 ml sang sur tube sec / suivi post greffe : 3x7ml sang tubes EDTA)

****Envois centralisés Service de cytogénétique CHU Clermont-Ferrand (10 ml sang tubes EDTA) + Aliquot d'ADN donneur à envoyer en même temps que les prélèvements de sang du M1).

† A effectuer localement

INVESTIGATEURS PRINCIPAUX

Prof. O. Tournilhac
Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire
CHU Estaing
1, Place Lucie et Raymond Aubrac - 63000 Clermont-Ferrand
Tel : 04 73 75 00 65, Fax : 04 73 75 00 67
otournilhac@chu-clermontferrand.fr

Dr N. Dhédin
Service de Greffe de Moelle Unité Adolescents et Jeunes Adultes
Hôpital Saint Louis
1, Av. Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10
Tel : 01 42 38 51 27, Fax : 01 42 38 51 28
nathalie.dhedin@sls.aphp.fr

COORDINATION

A. Cabrespine (ARC)
Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire
CHU Estaing
1 Place Lucie et Raymond Aubrac - 63000 Clermont-Ferrand
Tel : 04 73 75 07 71, Fax : 04 73 75 22 91
acabrespine@chu-clermontferrand.fr

MONITORING

GOELAMS CHU Bretonneau, Centre Henry Kaplan
Hématologie et Thérapie Cellulaire.
2 Boulevard Tonnellé - 37 044 Tours Cedex 1
Tel : 02 47 39 18 96, Fax : 02 47 37 35 12
goelams@med.univ-tours.fr

OBJECTIF(S)

Objectif principal :

Evaluation, chez les patients allogreffés pour LLC de l'efficacité d'une immunointervention préemptive et standardisée, consistant à moduler les traitements immunosuppresseurs et à réaliser des injections de lymphocytes du donneur (DLI) en fonction du niveau de la maladie résiduelle post-greffe (MRD) post-greffe, dans le but de la négativer à un an post allogreffe.

Objectifs secondaires :

- Incidence des rechutes et progressions
- Incidence des décès toxiques
- Incidence de la GVHa et GVHc
- Survies (survie sans progression, survie globale, survie sans traitement)
- Chimérisme post-greffe dans le sang total et dans les sous-populations lymphocytaires lymphoïdes T et B
- Incidence et sévérité des complications infectieuses

CRITERES D'INCLUSION

- Patients atteints d'une LLC (Matutes 4 ou 5) de stades A, B, C ayant des critères d'évolutivité et nécessitant un traitement
- Age : 18-70 ans
- Au moins un des critères de mauvais pronostic suivant (recommandations de l'EBMT - Dreger 2007) :

a) Absence de réponse ou rechute dans les 12 mois d'un traitement par des analogues des purines (incluant les patients «fludarabine réfractaires» [c'est-à-dire en réponse < RP et/ou en rechute à moins de 6 mois après au moins 2 cures de FDR])

b) Rechute dans les 24 mois après une association thérapeutique incluant des analogues des purines ou une autogreffe, avec indication de reprise d'un traitement

- c) Mutation/délétion de 17p13 (p53) avec indication de traitement
- Réponse partielle (RP) ou réponse complète (RC) au dernier traitement*
- Masse résiduelle < 5 cm (clinique et scanner)
- Donneur :

- HLA identique intrafamilial (ou à défaut avec mismatch)
- ou en l'absence de donneur familial, un donneur non apparenté 10/10 pour les antigènes HLA A, B, C, DR, DQ et s'engageant à donner des DLI

- Score de comorbidité de Sorror : ≤ 2

- Consentement éclairé signé

- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

*critères IWCLL 2008

CRITERES DE NON INCLUSION

- Syndrome de Richter documenté
- Contre-indications habituelles à la greffe allogénique dont :
 - Infection bactérienne, virale ou fongique non contrôlée
 - Femme enceinte ou allaitante
 - Cardiaque : FEVG < 50%
 - Pulmonaire : DLCo < 50%
 - Rénale : CICr < 30 ml/min
 - Hépatique :

ASAT et/ou ALAT	}	> 2 N
et/ou bilirubine totale		

 (sauf maladie de Gilbert ou atteinte spécifique de la LLC)
- Sérologie HIV positive
- Cancer évolutif ou survenu dans les 5 années précédentes à l'exception d'un cancer baso-cellulaire cutané ou d'un épithélioma in situ du col utérin
- Affection psychiatrique évolutive ou refus du patient

TRAITEMENTS

Conditionnement d'intensité réduite :

Fludarabine : 30 mg/m²/j de J-6 à J-2 (perfusion IV de 30 mns).
Busulfan IV : 3,2 mg/kg/j à J-5 et J-4 (une injection par jour de 3 heures).
SAL (Serum Anti-Lymphocytaire) : 2,5 mg/kg/j à J-2 et J-1 (perfusion IV de 4 heures minimum).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Prophylaxie de la GVH :

Ciclosporine : 2 à 3 mg/kg/j IV à partir de J-1.
Méthotrexate en cas d'incompatibilité ABO mineure (J1 : 15mg/m² ; J3 et J6 : 10mg/m²).

En l'absence de GVH, la décroissance du traitement par ciclosporine sera réalisée conformément au protocole.

Source de CSH :

Cellules souches périphériques (CSP) mobilisées par G-CSF (≈10 µg/kg/jour). L'objectif est d'obtenir un greffon contenant au moins 4 x 10⁶ CD34⁺ / kg de receveur.
Greffon médullaire en cas d'impossibilité à obtenir un greffon de CSP.

Principe de l'immunointervention post-greffe :

1) GVH sévère (GVHa ≥ 2 ou GVHc extensive)

Pas d'immunothérapie pré-emptive

2) RC/RCi MRD neg

👉 Lente ciclosporine

3) RC/RCi MRD+ ou RP/SD ou progression sans GVH sévère

👉 Rapide ciclosporine

DLI si absence de réponse