

L'autogreffe en oncologie pédiatrique Expérience en Tunisie

Monia BEN KHALED

Service de Pédiatrie, Immuno-Hématologie et Greffe de CSH, CNGMO





Plan



- **Introduction: Pronostic du neuroblastome**
- **Expérience Tunisienne**
 - **Recueil de CSP en Tunisie : particularités pédiatriques**
 - **Intensification et autogreffe**

Annonce du diagnostic d'un **neuroblastome de haut risque**



Avant Mai 2017:

Votre enfant a un stade avancé de la maladie, **Malheureusement il n'y a pas de traitement en Tunisie**

On va essayer d'avoir une PEC
CNAM, un service d'accueil

Le chemin sera long!

Après Mai 2017:

Votre enfant a un stade avancé de la maladie. Il **aura toutes les chances thérapeutiques Ici en Tunisie.**

Le pronostic sera le même qu'en dehors de la Tunisie



Pronostic du neuroblastome de haut risque



**Neuroblastome
de bas risque
Survie 100%**

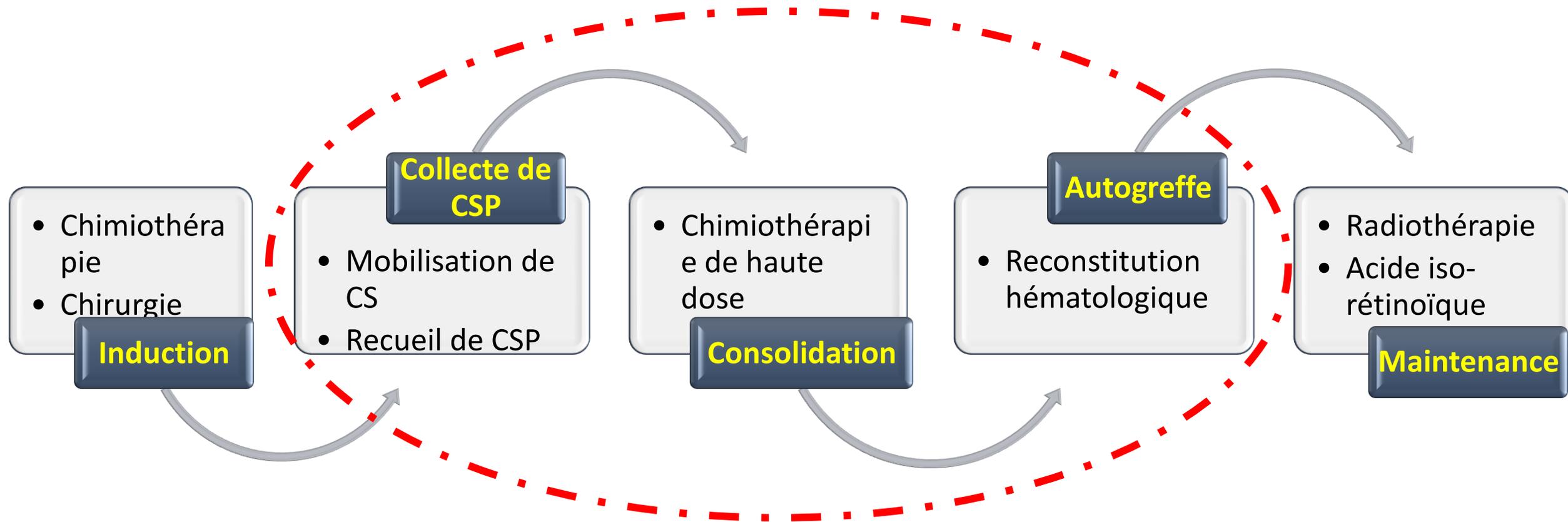
**Neuroblastome de
haut risque
Survie=50%**

Intensification/aut

**Neuroblastome de
haut risque
Survie <25%**

ie

Schéma thérapeutique d'un patient ayant un neuroblastome de haut risque en Tunisie





Collecte de cellules souches périphériques

Critères d'éligibilité à la collecte de CSP

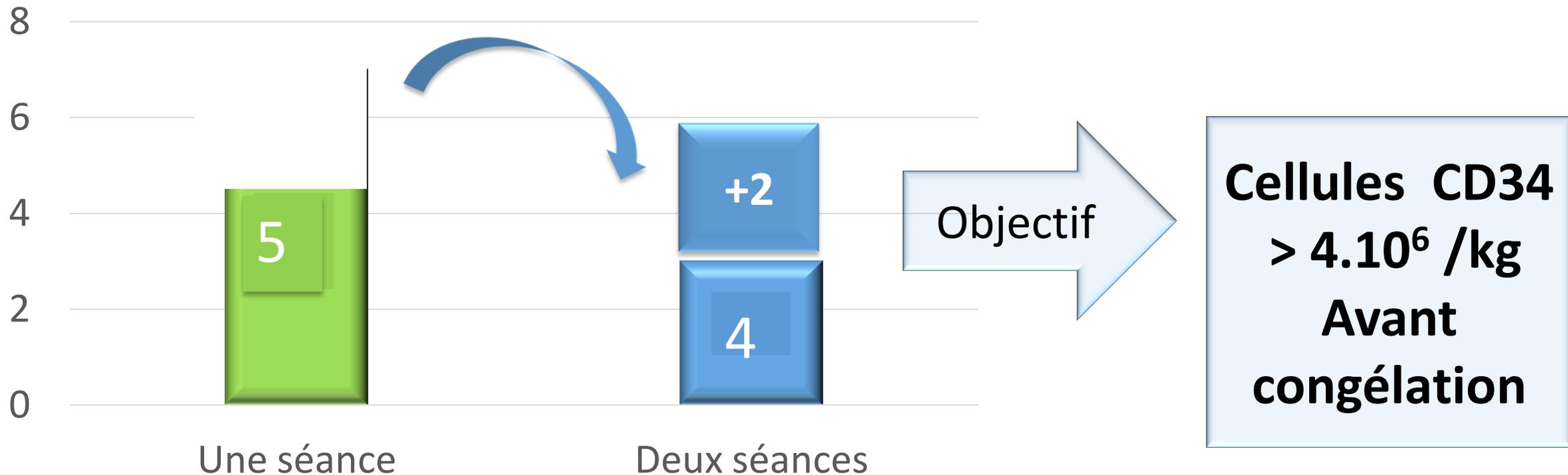
Neuroblastome stade IV
N=10

Neuroblastome stade III
Nmyc amplifié
N=1

	Eligibles		Non éligibles		
	Complète	Partielle	Insuffisante	Dissociée	Progression
MIBG	↓ de 100% et aucune taches MIBG	↓ plus de 50% et ≤ 3 tâches MIBG	↓ moins de 50% ou > 3 tâches MIBG	↓ moins de 50% ou > 3 tâches MIBG	Nouvelles métastases
2 Myélogrammes 2 Biopsies	Cytomorphologie négative	Cytomorphologie négative	Cytomorphologie négative	Cellules malignes	Ou nouvelle médullaires

Délais entre le début de la maladie et la collecte chez nos patients

- Délais médian entre le début de la maladie et la collecte = 8 mois (6-12)
- Nombre de collecte par patient





Particularités de la collecte de CSP en pédiatrie



- Cathéter veineux fémoral 7,5Fr (Réa poly)
- **Amorçage personnalisé (CGR phénotypés, Filtrés, irradiés)= 10 patients**
Poids < 25 kg
- 2,5 à 3,5 fois la masse sanguine (n=10)
- Durée médiane de la procédure: 292 min (225-330) → 4 à 5H
- **Tolérance:** signes cliniques d'hypocalcémie 1 fois
- Défaut technique de la machine 1 fois

NB: Le calcium n'est pas administré de façon systématique devant le risque de précipitation plaquettaire dans le kit d'où l'intérêt de surveiller le scope.



Vidéo: Collecte de CSP → Partage d'expérience





Recueil de CSP

Monia Ben Khaled



Procédure de la **congélation** et du **stockage**

- **Acheminement** de la poche au CNTS
- La collecte totale doit toujours être divisée en deux sacs minimum.
- Stockage dans la phase liquide d'azote dans un congélateur à vitesse contrôlée.
- Un échantillon doit être analysé pour:
 - Déterminer le **contenu en cellules CD34 +**
 - Analyse **microbiologique**
 - et la contamination en **cellules tumorales**





Chimiothérapie d'intensification et autogreffe

Critères d'éligibilité à l'intensification

Liés à la réponse
à L'Induction

- Scinti MIBG
- 2 Biopsies
- 2 Myélo

Suffisamment de CSP
disponibles

- Min= 3×10^6 CD34 / kg
 - **Optimum 5×10^6 / kg**
 - Max= de 10×10^6 CD 34 cel/ kg
- Fixer avec le service de cryobiologie la date
- Vérifier l'intégrité des poches

Liés au terrain

- Fonctions d'organes satisfaisantes
- (foie, reins, cœur, poumons)
- Absence d'infection évolutive

Consentement
éclairé écrits

- Parents
- Tuteur légal



Critères d'éligibilité à l'intensification

Chez nos patients

Liés à la réponse à
L'Induction



1 patient avait une
maladie progressive
entre la collecte et
l'intensification

Suffisamment de CSP
disponibles



2 patients nécessitent
une **2^{ème} séance** de
collecte de CSP

Liés au terrain

Consentement
éclairé écrit



1 patiente : les parents
ont refusé

7 patients éligibles à l'intensification

Chimiothérapie de haute dose

- Délais médian / collecte= **21 jours** (6-28)
- Isolement protecteur dans une chambre à flux laminaire



Protocole thérapeutique: neuroblastome à haut risque

Nom et Prénom :

Taille :114 cm

Né le :

GCSP

Prévention de la toxicité neurologique Rivotril

Prévention de la MVO: Ursolvon, Héparine
Surveillance bilan entrées /sorties, Poids, foie

j-8	j-7	j-6	j-5	j-4	j-3	j-2	j-1	J0	+11
02	03	04	05	06	07	08	09	10	2

Prophylaxie antiinfectieuse Zovirax

PCR CMV /semaine

Nutrition parentérale

Surveillance et traitement des complications

Busilvex 1.1 mg/kgx4/j soit 24.2 mg
x4/j 16 doses

(Commencer la 1^{ère} dose de J1 à minuit)

Dose Totale=17.6 mg/kg

Melphalan
140 mg/m²
soit 120 mg à
J-1

Hyperhydratation 3L/m² soit 2500 ml/j

Zovirax 400 mgx3/j IVL

Rivotril 1 mg en IVC sur 24H pendant 9 jours de de J-8 à J0

Zophren =5mg/m²/
mgx4/j si vomissement

Ursolvon=300mg/m² soit 200 mgx2/j jusqu'à J+80

Coli peros : 1M x 4/j

Genta peros : 40mg x 4/



Administration du Greffon

- Si possible, interrompre tous les autres liquides intraveineux
- Passer le greffon en **IV sur une voie centrale à débit libre**
- Monitoring cardiaque pendant la perfusion
jusqu'à 1-2 heures après la fin
- Continuer l'hydratation pendant 24 heures après
(liquides IV totaux de 3 000 ml / m² / jour)



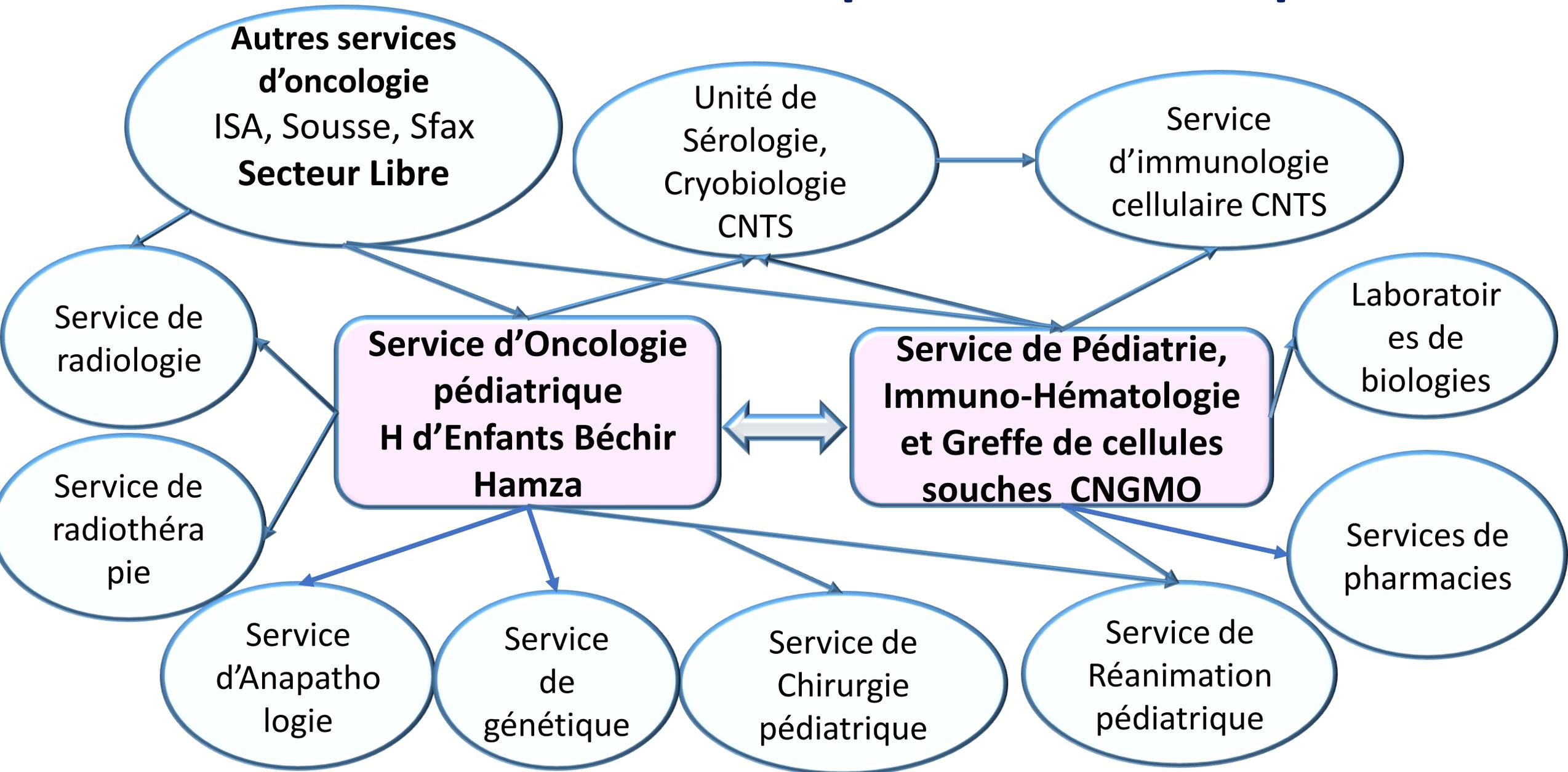


Le suivi **post greffe**



- **Le suivi en consultation comprend :**
 - Un examen clinique,
 - Un bilan biologique,
 - La surveillance des risques de réactivation ou d'infection virale durant la phase d'immunosuppression (au moins 3 mois post-autogreffe)
 - Un suivi de la reconstitution immunitaire
 - La revaccination
- **Suivi du traitement de maintenance**

Collaboration multicentrique et multidisciplinaire





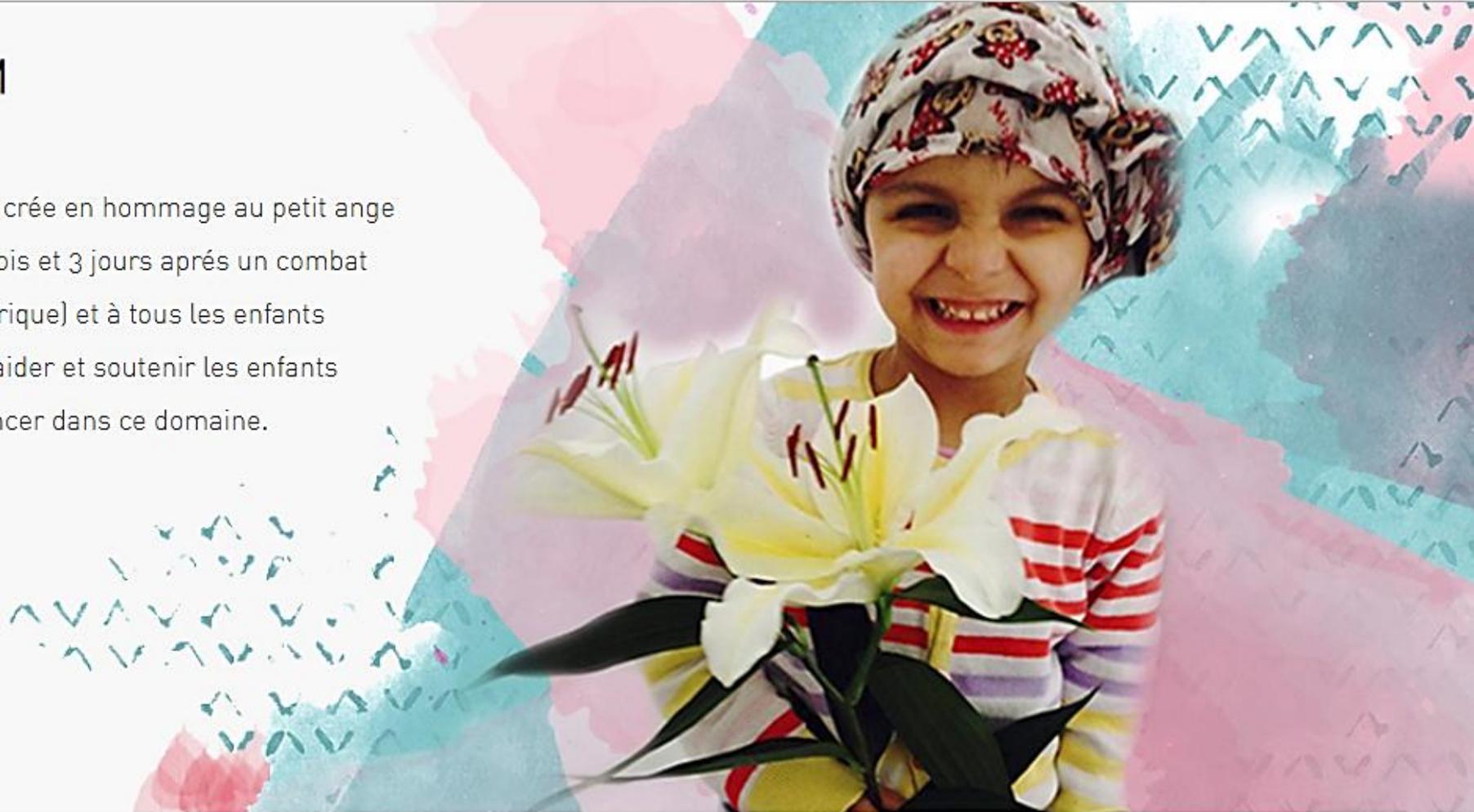
Collaboration avec la « Société Civile »



ASSOCIATION MARAM

L'association « Maram Solidarité » est créée en hommage au petit ange Maram Agal décédée à l'âge de 3 ans 3 mois et 3 jours après un combat contre le neuroblastome (cancer pédiatrique) et à tous les enfants victimes de cancers, a pour objectifs d'aider et soutenir les enfants hospitalisés et leurs familles et de financer dans ce domaine.

 [Plus de détails](#)





**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**

La décision de collecter repose sur:

1. Numération des CSP CD34+ le jour de la cytaphérèse :

CD 34 < 10 / μ l,

→ Poursuivre la stimulation

CD 34 entre 15 et 19 / μ l

→ Discuter en fonction des échecs de mobilisation antérieurs

CD 34 \geq 20 éléments/ μ l

→ Cytaphérèse

Si



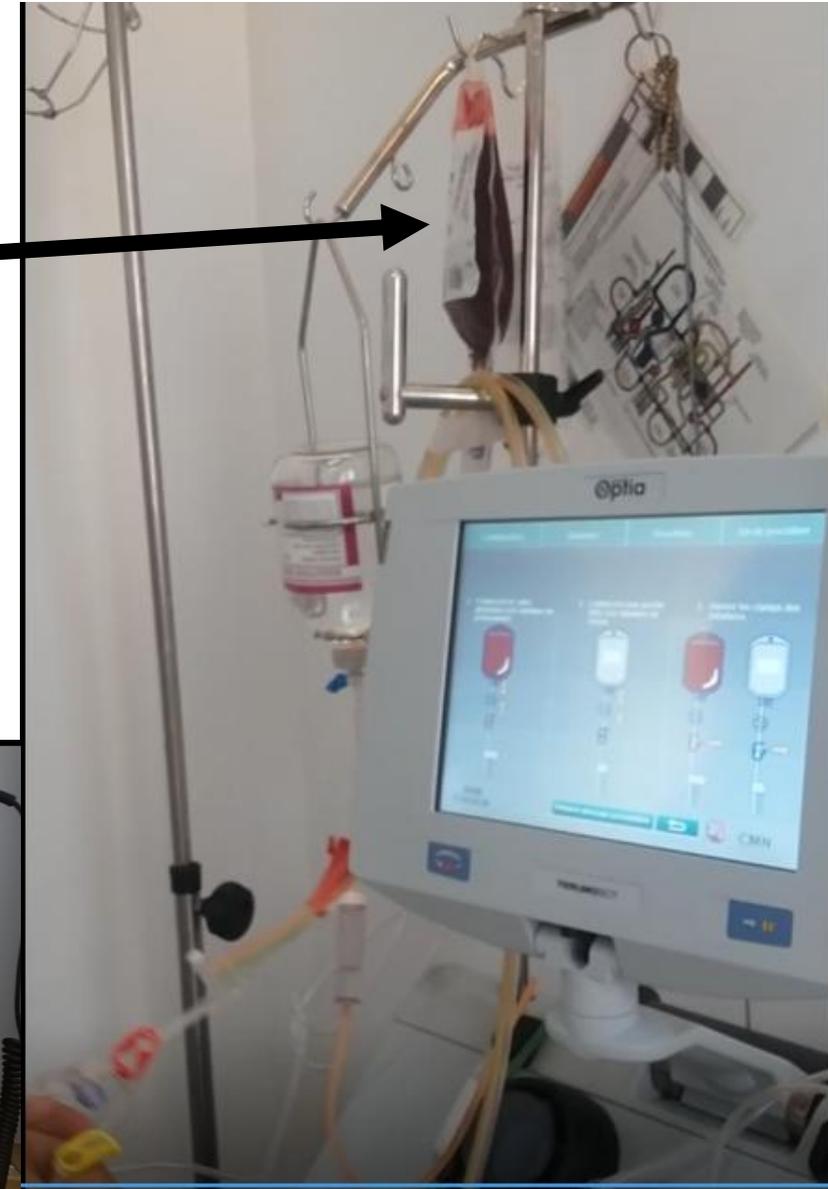
2. Aptitude du patient le jour de la collecte: Pq > 20 000, Hb > 8 , pas de sepsis, état HD stable



Recueil des cellules souches périphériques: technique et particularités pédiatriques

Amorçage personnalisé:

- Si poids < 20 kg → considérer le Volume extracorporel du séparateur de cellules,
- Amorcer le séparateur de cellules avec **200 ml de CGR**
 - Irradiés,
 - Appauvris en globules blancs,
 - Reconstitués dans d' albumine 5%
 - Compatibilisé a au laboratoire
 - Test ultime au lit du patient





Surveillance du patient



- Les Risques:
 - **Hypocalcémie:** troubles du rythme, troubles de la repolarisation
Convulsions (NRS), tremblement
 - **Hypovolémie** → hypotension
 - **Malaise vago-vagal**
 - **Hypertension artérielle**
 - **Incident transfusionnel (si amorçage personnalisé par CGR)**



- Tous les patients sont monitorés (scope cardio)
- Les paramètres à surveiller :
 - Coloration des téguments, Le comportement du patient
 - Les paramètres hémodynamiques: FC/TA/TRC
 - Le rythme cardiaque et l'aspect de l'ECG sur le scope
 - La survenue de tremblement, de paresthésies, de crampes, de convulsions
- Rythme de la surveillance toutes les 15 minutes





L'intensification



- Il y a plusieurs schémas thérapeutiques pour l'intensification.
- Le protocole utilisé en Tunisie est basé sur busulfan/melphalan
- Le melphalan a plusieurs avantages:
 - efficace sur le neuroblastome
 - peu toxique (atteintes muqueuses et médullaires essentiellement)
 - courte demi-vie



- **Complications infectieuses**
- **Maladie veino-occlusive (MVO):**
 - localisations abdominales des tumeurs,
 - la chirurgie préalable
 - Busulfan
 - et le jeune âge .

□ Prévention de la MVO:

- **Ac. ursodesoxycholique** : Ursolvan^R J-8 → J+90
- **Surveillance:** Foie, Poids 2x/j, du bilan entrées/sorties toutes les 6H
- **Adaptation des apports liquidiens, Eviction des médicaments hépato-toxiques**



Expérience Tunisienne

Démarrage de l'activité: Mai 2017

Expérience Tunisienne: démarrage de l'activité de l'autogreffe

Youssef 5 ans (M)
Autogreffe le 12/4/2018

Maissa 4 ans et demi, (F)
Autogreffe le 15/8/2018

Stade initial	paramédian droit Stade III, N myc amplifié (10 copies) L2	Stade IV médian et paramédian gauche métastatique (gg+médullaire) L2
Evaluation après Induction NBL 97	↓80% de la masse Scinti MIBG négative Myélogramme normal	↓94% de la masse MIBG: rémission Myélogramme : normal
Chirurgie	Surranelectomie + urétéronéphrectomie droite+curage gg partiel, limites tumorales	Dissection totale de la masse , limites saines
Mobilisation	après chimio CD34=72 /ul	2 mobilisations après chimio: 21 et 15
CD34/Collecte	3* masse sanguine → 8,07 10 ⁶ / kg	3,6+ 1,22 → 4,82 10⁶/ kg
Greffe CD34	6,9 10⁶/kg , CD34 restant:2,69	1,48 +1,04 → 2,52 10⁶/ kg

