

Cellules souches hématoïétiques

Synthèse

■ Activité des unités de prélèvement par cytophérèse et de préparation¹ des laboratoires de thérapie cellulaire

Les résultats présentés sont issus des enquêtes annuelles régulièrement conduites auprès des unités de prélèvement de cellules souches hématoïétiques (CSH) dans le sang périphérique par cytophérèse, et des unités de préparation et de conservation des CSH qui ont pour but de connaître la nature et le volume d'activité de ces unités. A la fin de l'année 2007, les questionnaires ont été adressés aux responsables des 36 unités de prélèvement de CSH par cytophérèse (14 hospitalières et 22 dépendant de l'EFS) et des 32 unités de préparation identifiées (laboratoires de thérapie cellulaire : 14 hospitaliers et 18 dépendant de l'EFS).

En 2007, l'activité de prélèvement de CSH par cytophérèse reste prépondérante, répartie en 88,6 % pour les autogreffes et 11,4 % pour les allogreffes. L'évolution globale confirme celle de ces dernières années : pour les greffes autologues comme allogéniques, augmentation de 3 à 5 % des prélèvements et activités de préparation.

1. Dans le cadre du renouvellement des textes lié à la transposition de la directive européenne 2004/23 le terme de préparation remplace désormais celui de transformation.

Pour les greffes autologues, on note le recours quasi exclusif aux cellules souches périphériques, alors que pour les allogreffes, les greffons médullaires représentent, de façon stable, autour d'un tiers des greffons. La part des greffons non apparentés continue d'augmenter et il y a toujours peu de manipulations de greffons de type « sélection CD34+ ».

Enfin, l'activité de conservation d'unités de sang placentaire dans le cadre du Réseau français de sang placentaire (RFSP) a peu augmenté en 2007 mais devrait reprendre de façon beaucoup plus importante en 2008 grâce au plan de financement arrêté par l'Agence de la biomédecine, qui a permis la réouverture de la banque de Saint-Louis (AP-HP) en février 2008 et doit permettre la création de 4 nouvelles banques en 2008-2009.

■ Activité du Registre France Greffe de Moelle

Evolution du fichier national de donneurs de CSH non apparentés

Au 31 décembre 2007, parmi les **154 690** donneurs inscrits, **135 284** étaient typés pour HLA-ABDRDQ générique (87,5 % de l'ensemble du fichier, 85,4 % en 2006).

Le Registre FGM s'est accru, en nombre absolu, de 13 315 nouveaux donneurs.

Figure CSH 1. Evolution du fichier national de donneurs de CSH

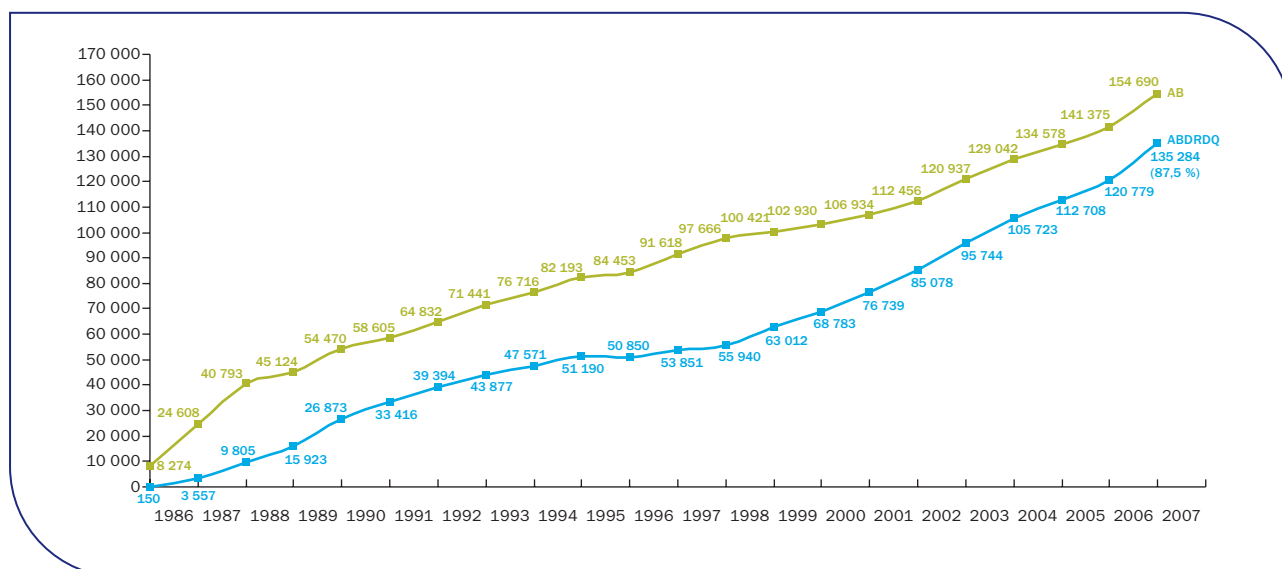
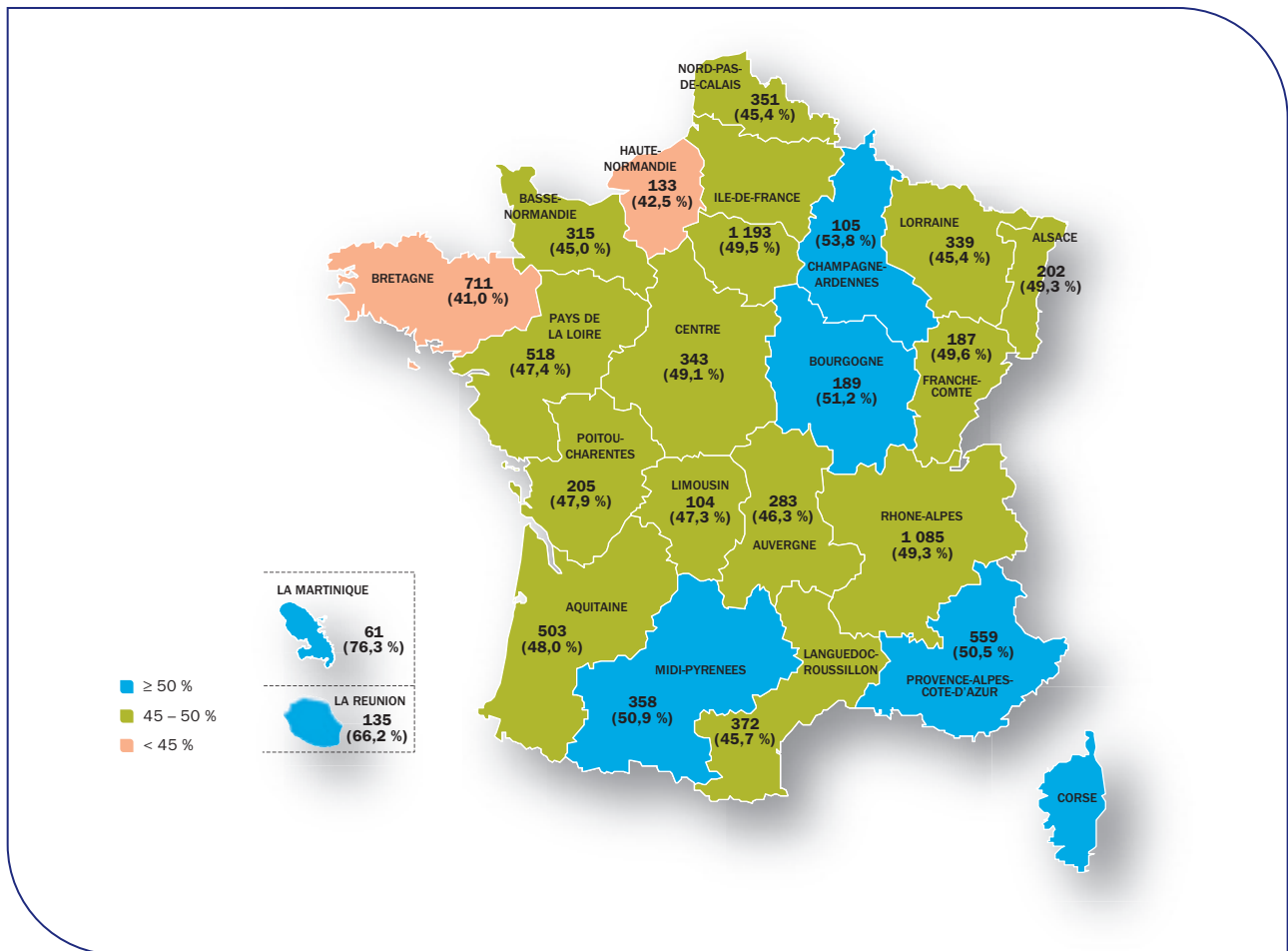




Figure CSH 2. Apport en nouveaux phénotypes HLA-ABDR des nouveaux donneurs inscrits en 2007 par région



Dans l'ensemble des régions, près d'un nouveau donneur sur deux apporte un nouveau phénotype HLA-ABDR, sauf dans les DOM où ce pourcentage est beaucoup plus élevé.

Ceci témoigne du polymorphisme HLA de la population française et de la possibilité de recruter de nouveaux donneurs sur l'ensemble du territoire national.

Inscription de patients nationaux

Tableau CSH 1. Nombre d'inscriptions de patients nationaux par année

2005	2006	2007				
		Nouveaux patients inscrits en 2007	Patients réactivés en 2007	Patients avec dossier ouvert en 2007	Patients avec recherche active au 1 ^{er} janvier 2007	Patients avec recherche active au 31 décembre 2007
1 165	1 320	1 307	96	1 403	1 800	2 069

3 157 patients nationaux avaient un dossier de recherche actif en 2007, dont :

- 1 307 nouveaux patients inscrits en 2007 (sans dossier de recherche antérieur, première inscription) ;
- 96 patients réactivés en 2007 (avec un dossier clôturé à FGM avant 2007 et une réinscription en 2007).

Au total, 1 403 patients avaient un dossier de recherche activé en 2007.

Les 96 patients réactivés correspondent soit à des demandes de second don (CSH ou lymphocytes) intervenant dans l'année de réalisation de la greffe, soit à des patients dont la recherche reprend après une annulation pour raison liée à l'état clinique, soit encore à des transferts de patients d'un centre greffeur vers un autre.

Le nombre d'inscriptions de patients nationaux au cours de l'année 2007 s'est accru de **8** % : il a en effet atteint

le chiffre de **1 483** (1 307 nouvelles inscriptions et 137 réinscriptions), alors qu'il s'élevait à 1 375 en 2006.

Pour tous ces patients, la recherche de donneurs potentiels (donneurs volontaires ou unités de sang placentaire non apparentés) s'est :

- soit limitée, dans une première étape, à l'inscription sur le Registre France Greffe de Moelle quand le nombre de donneurs volontaires potentiels nationaux était important (≥ 10) ou qu'il existait une/des unité(s) de sang placentaire dont le nombre total de cellules nucléées était compatible avec le poids du patient. En 2007, **43** patients (2,9 %) ont été concernés par ce type de recherche de donneurs potentiels ;

- soit d'emblée étendue à l'ensemble des registres internationaux, permettant ainsi l'accès à **12 millions** de donneurs potentiels, quand le patient était porteur d'un allèle rare ou qu'il existait un déséquilibre de liaison inhabituel DR-DQ ou B-C, par exemple.

Au total, au cours de l'année 2007, la recherche de donneurs potentiels pour **1 403** patients a nécessité l'activation d'un, voire de plusieurs donneurs, cette activation se traduisant, au minimum, par une demande d'exams complémentaires : demande de typage HLA générique ou allélique ou demande d'échantillons sanguins.

Prélèvement

Prélèvement des donneurs volontaires nationaux

Tableau CSH 2. Evolution du nombre de donneurs nationaux non apparentés prélevés

Nombre de greffons	2002 N = 130		2003 N = 120		2004 N = 105		2005 N = 137		2006 N = 154		2007 N = 186	
Patients nationaux	76		67		65		91		114		136	
Moelle osseuse	55		53		35		46		45		55	
premier don									42		55	
second don	55		53		35		46		1		0	
seconde greffe									2		0	
CSP (cellules souches périphériques)	12		9		23		33		54		72	
premier don									40		69	
second don	12		9		23		33		9		0	
seconde greffe									5		3	
Lymphocytes	9		5		7		12		15		9	
Patients internationaux	72		61		56		69		61		65	
Moelle osseuse	59		45		32		25		21		22	
premier don											19	
second don	59		45		32		25		21		3	
seconde greffe											0	
CSP	4		13		15		33		34		37	
premier don											35	
second don	4		13		15		33		34		2	
seconde greffe											0	
Lymphocytes	9		3		9		11		6		6	

Le nombre total de donneurs nationaux non apparentés prélevés pour les patients nationaux a significativement augmenté (127 en 2007 versus 99 en 2006 et 79 en 2005). L'augmentation concerne à la fois les donneurs de moelle osseuse et de cellules souches périphériques. Le nombre de donneurs nationaux prélevés pour des patients internationaux reste relativement stable (59 en 2007, versus 55 en 2006 et 58 en 2005).

Type de greffons de CSH prélevés

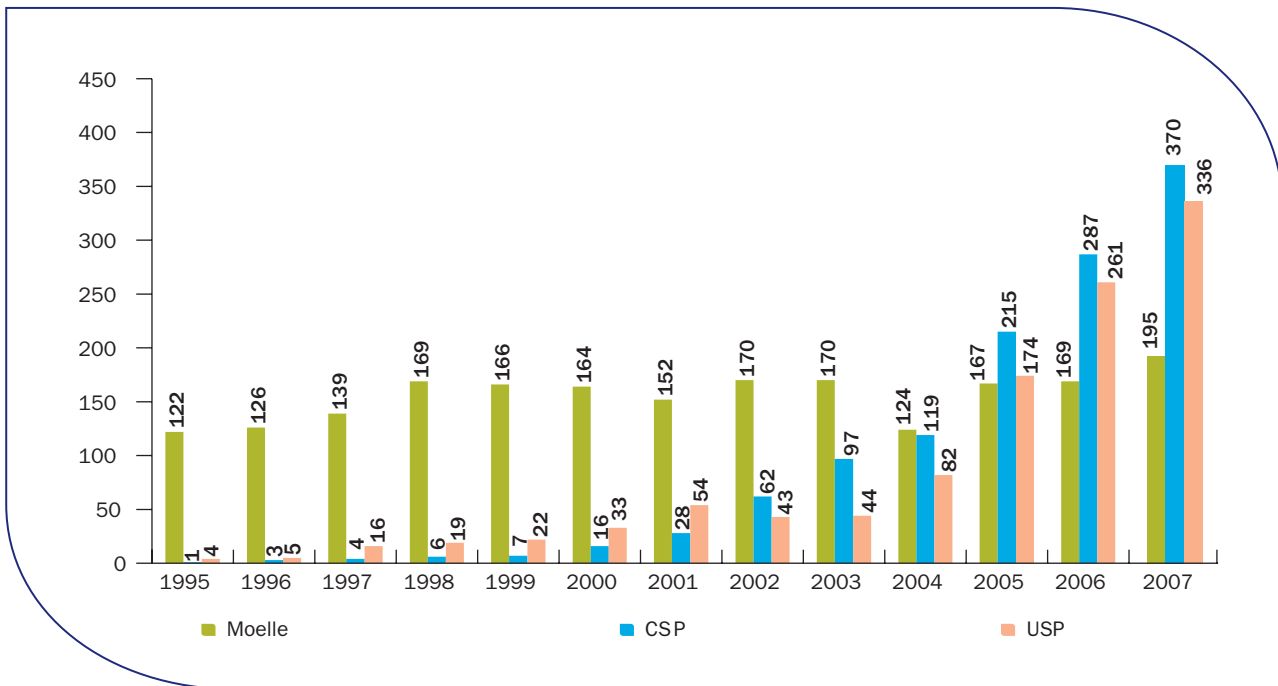
Le nombre total de prélèvements/cessions réalisés en 2007 s'est accru de **25 %** par rapport à l'année précédente : **901** en 2007 (dont 195 prélèvements de cellules souches d'origine médullaire, 370 d'origine périphérique et 336 unités de sang placentaire) contre **717** en 2006 et 556 en 2005.

L'augmentation observée est surtout due :

- au nombre d'unités de sang placentaire cédées : **336** en 2007 (cf. augmentation du nombre de double greffons d'unités de sang placentaire (USP) pour des patients de plus de 60 kg) ;



Figure CSH 3. Répartition des prélèvements/cessions par année et par source de CSH de 1995 à 2007 pour les patients nationaux



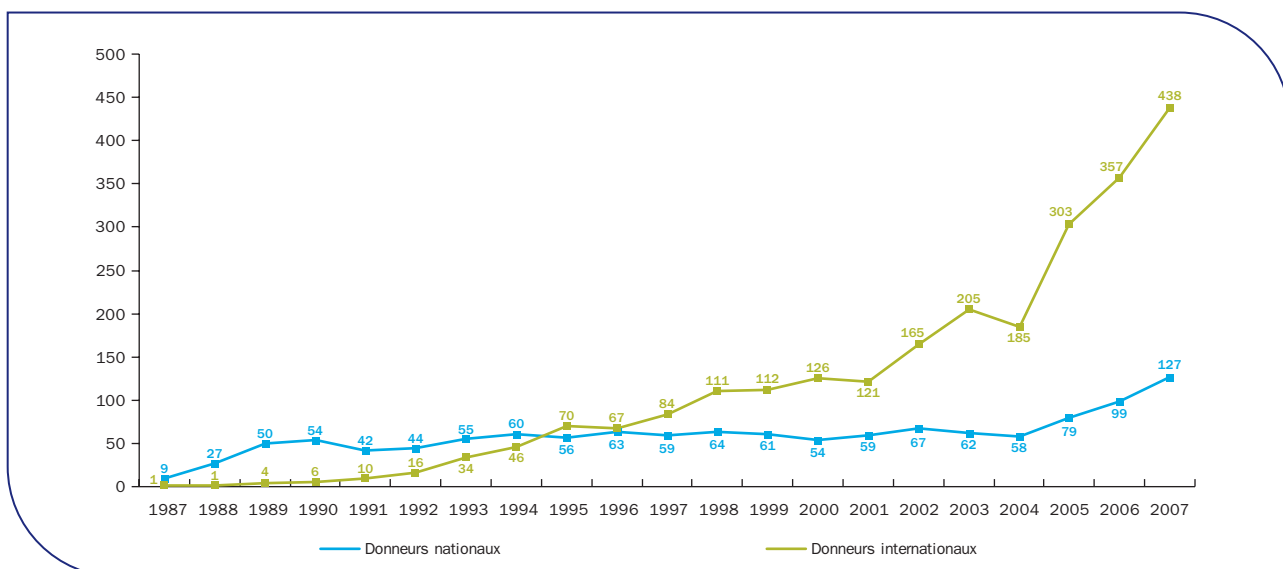
- puis au nombre de prélèvements de cellules souches périphériques : **370** en 2007 (cf. conditionnements d'intensité réduite) ;
- **sans diminution** cependant du nombre de prélèvements de cellules souches d'origine médullaire (cf. patients pédiatriques, indications spécifiques).

Il est à noter que cette figure dénombre le nombre de prélèvements de donneurs et cessions d'USP et non le nombre de patients greffés.

En effet, **121** patients ont bénéficié au cours de l'année 2007 de deux unités de sang placentaire combinées, contre 81 en 2006 et 30 en 2005.

Cessions

Figure CSH 4. Greffons nationaux ou internationaux de CSH pour patients nationaux (USP et lymphocytes exclus) N = 565



Le nombre de prélèvements nationaux de CSH a augmenté de 28,3 % en 2007 alors que le nombre de prélèvements internationaux a augmenté de 22,7 %. Cependant

le ratio de donneurs nationaux prélevés pour le compte de patients nationaux n'est que de 22,5 %.

Tableau CSH 3. Répartition des greffons nationaux/internationaux

Nombre de greffons	2003 N = 267		2004 N = 243		2005 N = 382		2006 N = 456		2007 N = 565	
	Greffons nationaux	62	(25,4 %)	58	(27,7 %)	79	(28,6 %)	99	(30,5 %)	127
MO (moelle osseuse)	53	85 %	35	60 %	46	58 %	45	45 %	55	43 %
CSP (cellules souches périphériques)	9	15 %	23	40 %	33	42 %	54	55 %	72	57 %
Greffons internationaux	205	(74,6 %)	185	(72,3 %)	303	(71,4 %)	357	(69,5 %)	438	(73,6 %)
MO	117	57 %	90	49 %	121	40 %	124	35 %	140	32 %
CSP	88	43 %	95	51 %	182	60 %	233	65 %	298	68 %

Nombre de greffons de sang placentaire	2006 N = 180				2007 N = 218			
	Greffons d'USP simple	99 (55,0 %)				97 (44,5 %)		
Greffon national	48 (48 %)				41 (42 %)			
Greffon international	51 (52 %)				56 (58 %)			
Greffons d'USP doubles	81 (45,0 %)				121 (55,5 %)			
Greffon national/national	23 (28 %)				23 (19 %)			
Greffon national/international	26 (32 %)				36 (30 %)			
Greffon international/international	32 (40 %)				62 (51 %)			

Le nombre de greffons de sang placentaire cédés en 2007 pour le compte des patients nationaux a augmenté de 21,1 % par rapport à 2006. Cette augmentation est essentiellement due au nombre croissant de doubles

greffes de sang placentaire proposées aux patients adultes de plus de 60 kg qui ne disposent pas d'un donneur de CSH non apparenté suffisamment compatible.

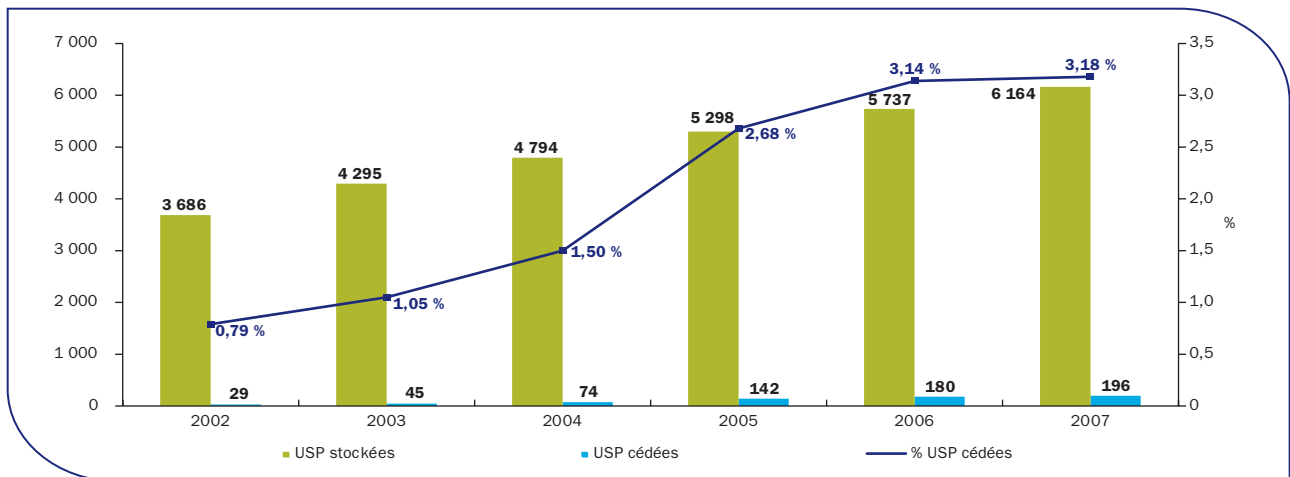
Bilan des cessions d'unités de sang placentaire – Activité du Réseau Français de Sang Placentaire

Tableau CSH 4. Nombre total d'USP cédées par rapport au nombre total d'unités stockées (patients nationaux et internationaux)

Banque	Au 31 décembre 2002		Au 31 décembre 2003		Au 31 décembre 2004		Au 31 décembre 2005		Au 31 décembre 2006		Au 31 décembre 2007		USP cédées 1994-2007
	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	
Besançon	1 816	18 0,99 %	2 112	22 1,04 %	2 247	37 1,65 %	2 416	74 3,06 %	2 632	72 2,74 %	3 009	72 2,39 %	322 10,7 %
Bordeaux	930	4 0,43 %	1 039	13 1,25 %	1 189	22 1,85 %	1 482	23 1,55 %	1 770	43 2,43 %	1 897	46 2,42 %	154 8,1 %
Marseille							19	0 0 %	19	0 0 %	17	2 11,76 %	0 0 %
Paris Saint-Louis	940	7 0,74 %	1 144	10 0,87 %	1 339	15 1,12 %	1 381	45 3,26 %	1 316	65 4,94 %	1 241	76 6,12 %	237 19,1 %
TOTAL	3 686	29 0,79 %	4 295	45 1,05 %	4 794	74 1,50 %	5 298	142 2,68 %	5 737	180 3,14 %	6 164	196 3,18 %	713 11,6 %

Plus de 3 % des USP stockées par les banques du RFSP sont désormais cédées chaque année.

Au total, depuis la création du RFSP en 1994, 11,6 % du stock d'USP nationales ont été cédés à des patients nationaux ou internationaux.


Figure CSH 5. Nombre d'USP stockées et cédées (patients nationaux et internationaux)


■ Activité de greffe

En 2007, 84 centres français ont réalisé 4 239 greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette activité est divisée en trois catégories : greffes allogéniques, greffes autologues et supports de CSH. Les supports de CSH sont des réinjections de CSH autologues qui se distinguent des véritables autogreffes par la nature non myéloablative de la chimiothérapie réalisée avant la greffe. L'activité de greffe allogénique est la seule soumise à autorisation.

En 2007, 4 015 malades ont reçu une ou plusieurs injections de CSH autologues ou allogéniques, soit 2 627 patients autogreffés, 37 patients traités par support de CSH et 1 351 patients allogreffés. L'analyse de l'activité, globalement stable, montre qu'en fait le nombre de greffes autologues a tendance à diminuer, au contraire du nombre de greffes allogéniques, qui augmente en raison de l'augmentation des greffes non apparentées.

Résumé de l'activité

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre de greffes autologues	3 091	3 093	3 095	3 176	3 121	2 949	2 860
Nombre de greffes allogéniques	855	932	973	982	1 205	1 252	1 379
– dont greffes non apparentées	227	275	308	311	513	623	765
Nombre total de greffes	3 946	4 025	4 068	4 158	4 326	4 201	4 239

Traitements avec cellules souches hématopoïétiques autologues

En 2007, 2 860 greffes autologues ont été réalisées, ce qui représente une légère diminution de 3 % par rapport à 2006 et on constate une diminution importante, de 50 %, du nombre des patients traités avec support de CSH (37 versus 74). L'âge moyen des malades recevant une greffe de CSH autologue passe de 48 à 49 ans. L'âge médian de ces malades est de 54 ans et 10,1 % d'entre eux ont plus de 65 ans. Ces greffes autologues ont été réalisées par 73 équipes, parmi lesquelles 21 ont réalisé chacune 50 autogreffes ou plus et 18 équipes moins de 10 autogreffes. Dans 99,2 % des cas le greffon est constitué de cellules hématopoïétiques issues du sang périphérique. En 2007, 2 158 patients ont reçu une autogreffe ou un support de CSH dont les données sont saisies dans la base de données européenne ProMISe, et dont l'indication est connue. Mille huit cent quatre vingt dix huit (1 898) ont été traités dans le cadre d'hémopathies

malignes (88 %) et 249 (11,5 %) dans le cadre d'une tumeur solide (0,5 % ont été réalisées dans le cadre d'une maladie non maligne). Les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes représentent respectivement 32,2 % et 38,3 % des hémopathies traitées par autogreffe et support de CSH. La part du cancer du sein dans les indications d'autogreffe continue de diminuer, représentant 16 % des indications non hématologiques et 1,7 % des indications totales de greffes autologues et de support.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

En 2007, 1 351 malades ont reçu 1 379 greffons de CSH allogéniques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire). Il s'agissait de 614 greffes avec un donneur apparenté et de 765 greffes avec un donneur non apparenté (Tableau CSH 5). Ces chiffres reflètent une augmen-

tation de 10,1 % de l'activité globale, essentiellement liée à une hausse de 22,8 % de l'activité des greffes non apparentées, alors qu'on note une diminution de 2,4 % des greffes apparentées (Figure CSH 6).

L'âge moyen des malades est de 38 ans et 23,9 % d'entre eux ont plus de 55 ans (contre 20,8 % en 2006).

L'activité d'allogreffe est déclarée par 37 équipes, dont certaines ont une activité adulte, d'autres une activité pédiatrique, et d'autres encore une activité mixte (adultes et enfants).

Source des cellules souches hématopoïétiques

Depuis 2004, la source principale de greffons allogéniques est le sang périphérique (51,5 % en 2007). La progression constante de ce type de greffon reste liée à celle de la greffe avec conditionnement d'intensité réduite et à celle de la greffe non apparentée, dans la mesure où un certain nombre de registres étrangers privilégient ce mode de recueil des CSH. Cependant, la part des greffons médullaires se stabilise en valeur absolue en raison de leur indication élective dans un certain nombre d'indications, comme les aplasies médullaires, et du risque de réaction du greffon contre l'hôte chronique. L'activité de greffe de sang placentaire continue d'augmenter en valeur absolue (211 versus 169) et relative (15,3 % versus 13,5 %). Cette augmentation relative est encore plus nette rapportée aux seules greffes non apparentées (27 %).

Indications thérapeutiques

Les indications d'allogreffe sont superposables, que le donneur soit apparenté ou non. Les hémopathies malignes représentent 88 % des indications de greffe familiale et 91 % des indications de greffe non apparentée. Les deux principales indications restent la leucémie aiguë myéloblastique et la leucémie aiguë lymphoblastique (respectivement 34 % et 18,1 % des allogreffes en 2007). Les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes, qui étaient en progression depuis 1996, ont tendance à se stabiliser depuis 2000 (respectivement 10,2 % et 6,7 %

des allogreffes en 2007). Les indications pour leucémie myéloïde chronique continuent de diminuer (2,6 %). Par ailleurs, les tumeurs solides, qui étaient en augmentation depuis 1998, diminuent depuis 2001. Elles ne représentent que 0,5 % des indications d'allogreffe en 2007.

La greffe avec conditionnement d'intensité réduite

Le pourcentage de greffes réalisées après conditionnement d'intensité réduite augmente en 2007 (50,3 % versus 46,6 %) avec une part croissante des greffes à partir de sang placentaire (17,2 % versus 14 % en 2006) et des donneurs non apparentés (57,7 % versus 52 % en 2006). Dans ce cadre, la répartition des diagnostics est un peu différente de celle des greffes réalisées après conditionnement standard, avec notamment une part prépondérante des leucémies aiguës myéloblastiques, des lymphomes et des myélomes.

La greffe pédiatrique

La part de l'activité d'allogreffe pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) diminue légèrement par rapport à 2006 et représente 21,1 % des allogreffes. Le recours à la moelle osseuse comme source de CSH reste majoritaire (65,6 %) et la répartition des diagnostics est un peu différente avec une proportion d'indications pour des maladies non malignes plus élevée chez les enfants de moins de 10 ans.

Tableau CSH 5. Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur et d'origine du greffon, en 2007

	Allogreffes apparentées	Allogreffes non apparentées	Total
Moelle osseuse	257	201	458
Sang périphérique	351	359	710
Sang placentaire	6	205	211
Total	614	765	1 379

Figure CSH 6. Evolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur

