

Cellules souches hématopoïétiques

Synthèse

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

Les résultats présentés sont issus des enquêtes annuelles régulièrement conduites auprès des centres de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le sang périphérique par cytophérèse, et des centres de préparation et de conservation des CSH. Ces enquêtes ont pour but de connaître la nature et le volume d'activité de ces structures. A la fin de l'année 2008, les questionnaires ont été adressés aux responsables des 38 centres de prélèvement de CSH par cytophérèse (16 hospitaliers et 22 dépendant de l'EFS) et des 32 centres de préparation identifiés (laboratoires de thérapie cellulaire : 14 hospitaliers et 18 dépendant de l'EFS). Les figures CSH 7 et CSH 8 de la partie « tableaux et figures complémentaires » présentent exclusivement l'activité des centres de prélèvement par cytophérèse.

En 2008, l'activité de prélèvement de CSH par cytophérèse est stable par rapport à 2007. Ces prélèvements concernent des autogreffes à 86 % et des allogreffes à 14 %.

En revanche, l'activité des laboratoires de thérapie cellulaire est en augmentation de 9,3 % par rapport à 2007 pour les greffons allogéniques, essentiellement du fait de l'augmentation des allogreffes non apparentées. Pour les greffes autologues, on note le recours quasi exclusif aux CSH périphériques (98,2 % en 2008). Pour les allogreffes, les prélèvements issus directement de la moelle osseuse représentent de façon stable 36 % des greffons.

La part des greffons non apparentés reçus par les laboratoires de thérapie cellulaire continue d'augmenter : de 45 % en 2007 à 49 % en 2008.

Les manipulations de greffons de type « sélection CD34+ » augmentent très sensiblement en rapport avec certains protocoles en cours : 72 tris CD34+ en 2007 et 185 en 2008. Cette augmentation des tris concerne principalement les greffons autologues obtenus par cytophérèse qui passent de 21 en 2007 à 120 en 2008. Une augmentation des tris pour moelle autologue est également constatée : 0 en 2007, 8 en 2008.

Enfin, l'activité de conservation d'unités de sang placentaire (USP) dans le cadre du réseau français de sang placentaire (RFSP) a augmenté en 2008, grâce à une politique de développement des banques de sang placentaire en France pilotée par l'Agence de la biomédecine : 4 nouvelles banques sont en cours d'ouverture et les banques déjà autorisées augmentent régulièrement leur activité. Au total 1 113 USP ont été enregistrées depuis le début de l'année, ce qui porte à plus de 7 000 le nombre d'USP nationales disponibles à la fin décembre 2008 sur le Registre France Greffe de Moelle.

■ Activité du Registre France Greffe de Moelle

Evolution du fichier national de donneurs de CSH non apparentés

Au 31 décembre 2008, parmi les **163 765** donneurs inscrits, **145 465** étaient typés pour HLA-ABDRDQ générique (88,8 % de l'ensemble du fichier, 87,5 % en 2007).

Le Registre France Greffe de Moelle s'est accru, en nombre absolu, de 9 075 nouveaux donneurs.

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

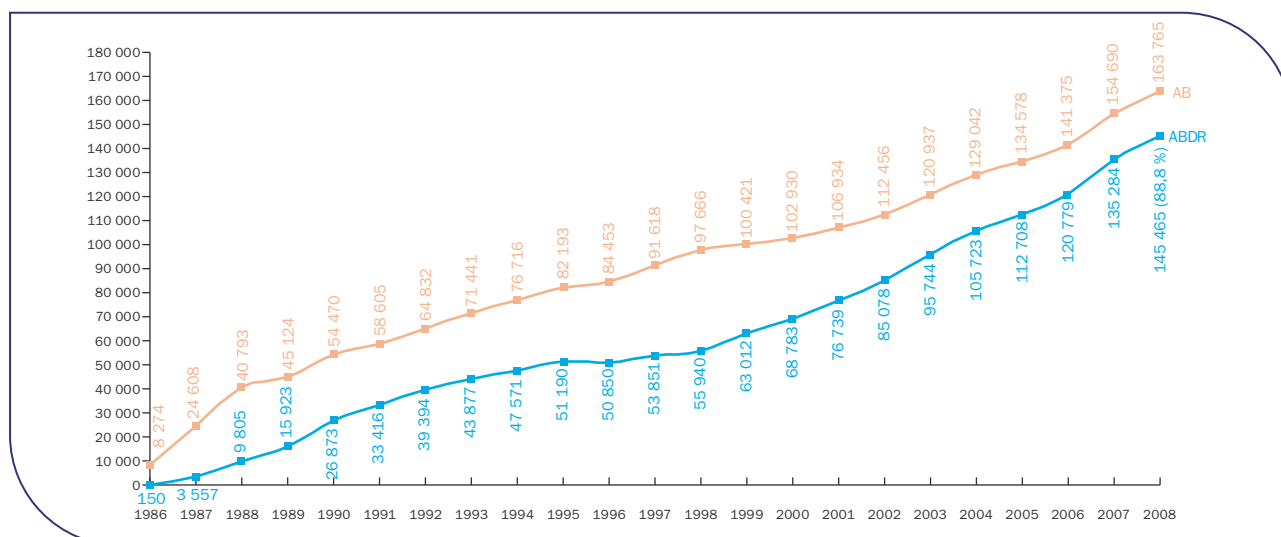
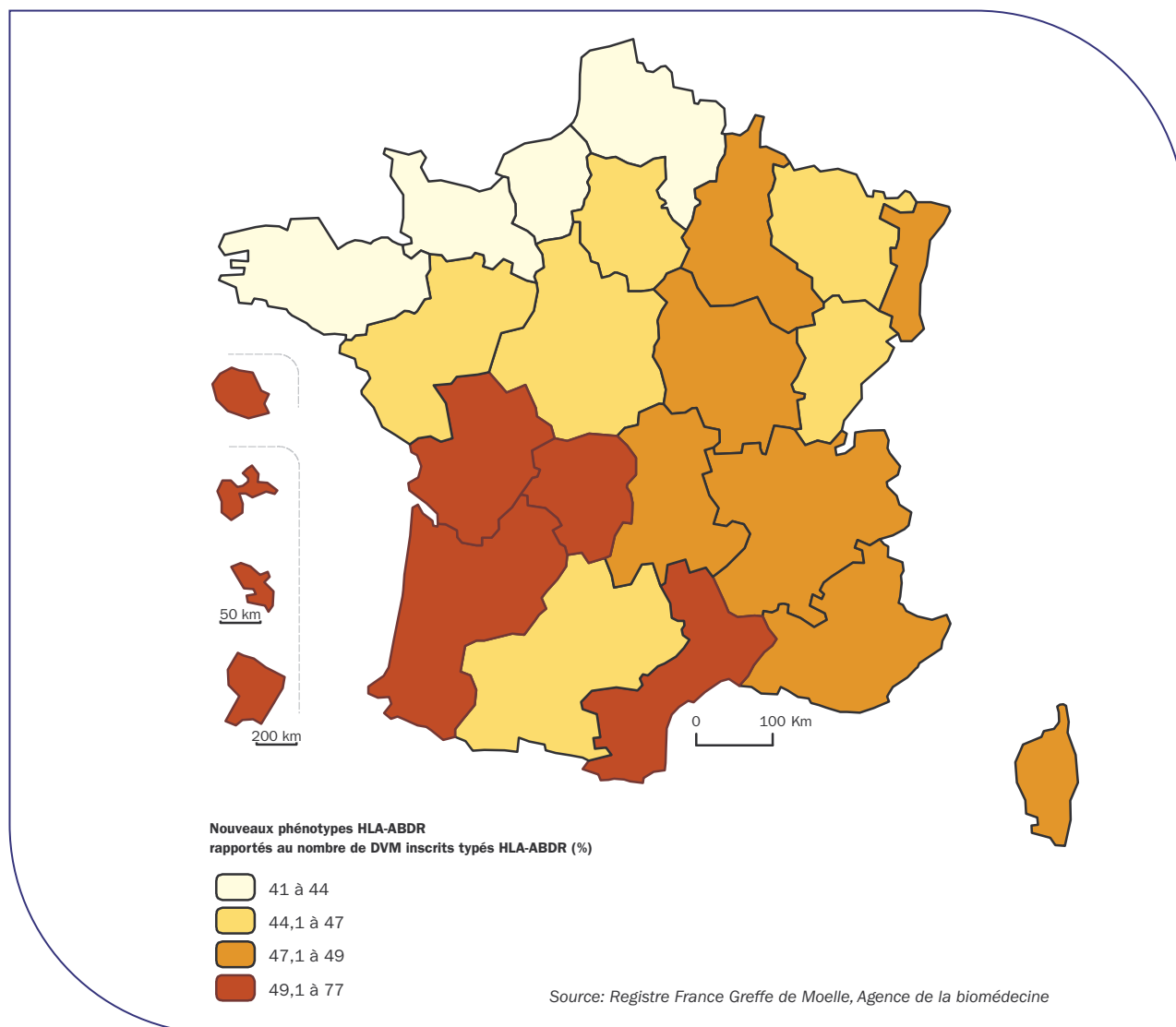




Figure CSH 2. Apport en nouveaux phénotypes HLA-ABDR des nouveaux donneurs inscrits en 2008 par région



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

2006	2007	2008				
		Nouveaux patients inscrits	Patients réactivés	Patients avec dossier ouvert	Patients avec recherche active au 1 ^{er} janvier	Patients avec recherche active au 31 décembre
1 320	1 403	1 469	81	1 550	2 067	2 360

3 570 patients nationaux avaient un dossier de recherche actif en 2008, dont :

- 1 469 nouveaux patients inscrits en 2008 (sans dossier de recherche antérieur, première inscription) ;
- 81 patients réactivés en 2008 (avec un dossier clôturé à FGM avant 2008 et une réinscription en 2008).

Au total, 1 550 patients avaient un dossier de recherche initié en 2008.

Les 81 patients réactivés correspondent à des patients dont la recherche reprend après une annulation pour raison liée à l'état clinique ou à des transferts de patients d'un centre greffeur vers un autre.

A ces 81 patients réactivés s'ajoutent 37 patients inscrits pour des demandes de second don (CSH ou lymphocytes) intervenant dans l'année de réalisation de la greffe.

Le nombre d'inscriptions de patients nationaux au cours de l'année 2008 s'est accru de 10 % : il atteint en effet 1 640, alors qu'il s'élevait à 1 483 en 2007. 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 2008, 55 patients (3,4 %) 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 aux 13 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 2008, la recherche de donneurs potentiels pour 1 550 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	2008 N = 204
Patients nationaux	76	67	65	91	114	136	147
Moelle osseuse	55	53	35	46	45	55	56
premier don					42	55	55
second don					1	0	1
seconde greffe					2	0	0
CSP (cellules souches périphériques)	12	9	23	33	54	72	80
premier don					40	69	80
second don					9	0	0
seconde greffe					5	3	0
Lymphocytes	9	5	7	12	15	9	11
Patients internationaux	72	61	56	69	61	65	73
Moelle osseuse	59	45	32	25	21	22	24
premier don						19	20
second don						3	4
seconde greffe						0	0
CSP	4	13	15	33	34	37	44
premier don						35	42
second don						2	2
seconde greffe						0	0
Lymphocytes	9	3	9	11	6	6	5

CSP : cellules souches périphériques

Le nombre total de donneurs nationaux non apparentés prélevés pour les patients nationaux a significativement augmenté de 8 % (136 en 2008 versus 127 en 2007 et 99 en 2006). L'augmentation concerne essentiellement les donneurs de cellules souches périphériques, mais il convient de remarquer que le nombre de dons de moelle osseuse reste stable, ce qui témoigne de la place que conserve ce type de don. Le nombre de donneurs nationaux prélevés pour des patients internationaux a augmenté de 15 % (68 en 2008, *versus* 59 en 2007 et 55 en 2006).

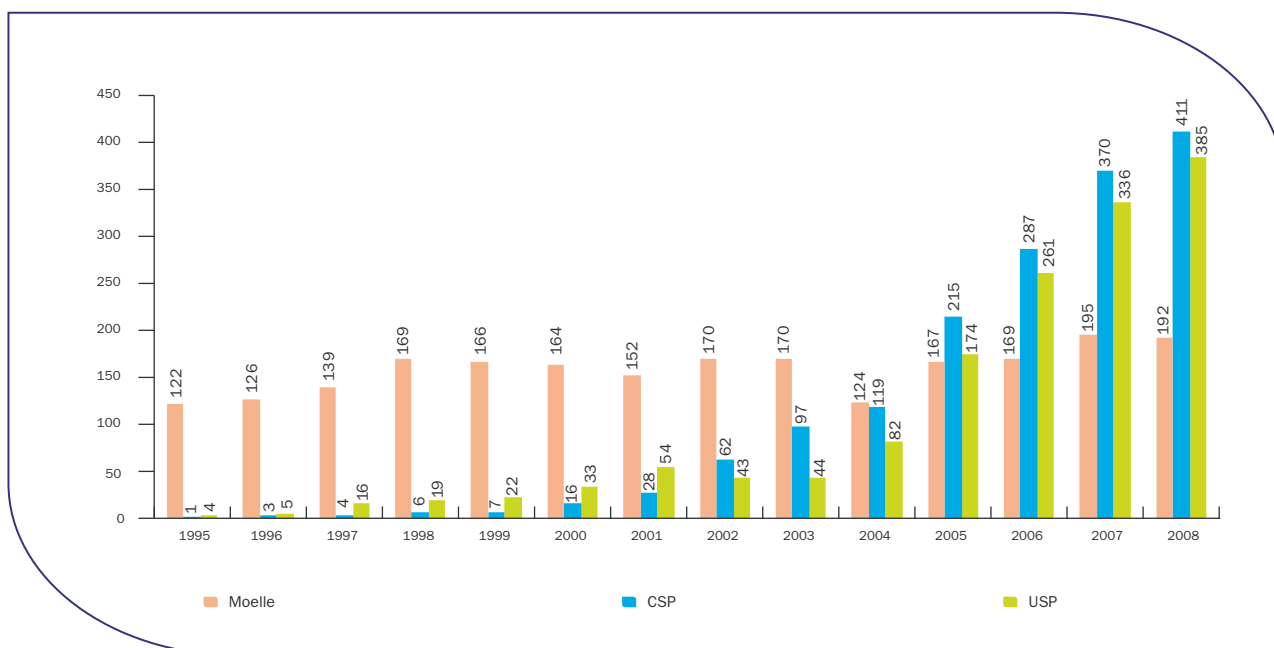
Le nombre de demandes de transfusion de lymphocytes lors d'un second don reste sensiblement le même.

Type de greffons de CSH prélevés

Le nombre total de prélèvements/cessions réalisés en 2008 s'est accru de **10 %** par rapport à l'année précédente : **988** en 2008 (dont 192 prélèvements de cellules souches d'origine médullaire, 411 d'origine périphérique et 385 cessions d'unités de sang placentaire) contre **901** en 2007 et 717 en 2006.



Figure CSH 3. Répartition des prélèvements/cessions par année et par source de CSH de 1995 à 2008 pour les patients nationaux



L'augmentation observée est surtout due :

- au nombre d'unités de sang placentaire cédées : **385** en 2008 (cf. augmentation du nombre de doubles greffons d'unités de sang placentaire (USP) pour des patients de plus de 60 kg) ;
- puis au nombre de prélèvements de cellules souches périphériques : **411** en 2008 (cf. conditionnements d'intensité réduite) ;

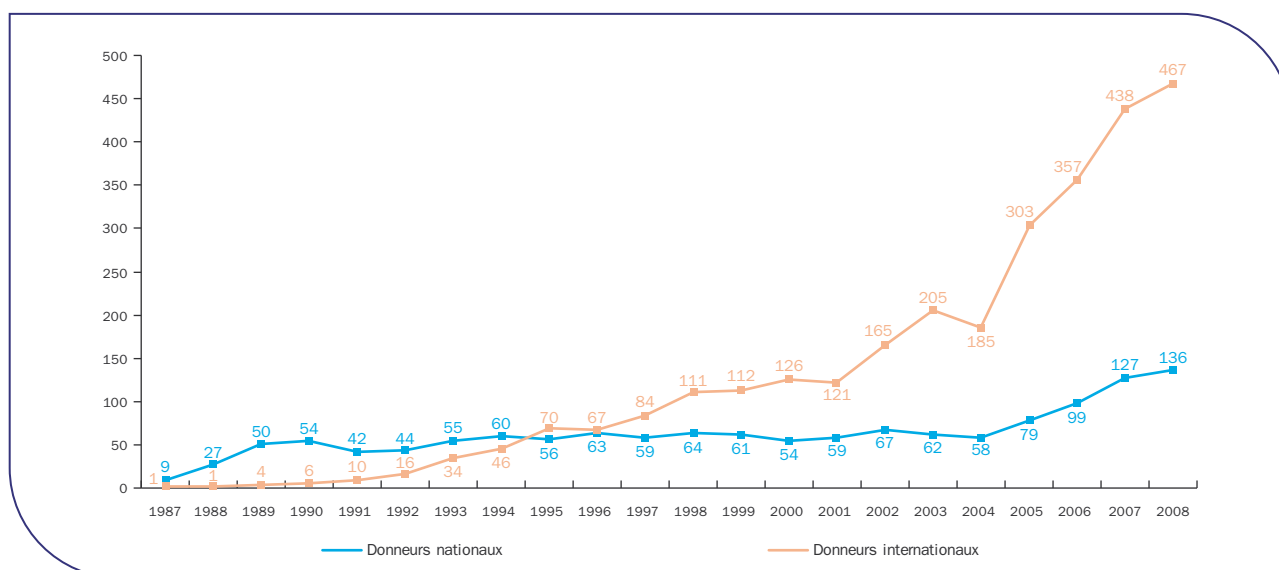
- **sans diminution** cependant du nombre de prélèvements de cellules souches d'origine médullaire (cf. patients pédiatriques, indications spécifiques).

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, **131** patients ont bénéficié au cours de l'année 2008 de deux unités de sang placentaire combinées, contre 121 en 2007 et 81 en 2006.

Cessions

Figure CSH 4. Greffons nationaux ou internationaux de CSH pour patients nationaux, USP et lymphocytes exclus (N = 603)



Le nombre de prélèvements nationaux de CSH a augmenté de 7,1 % en 2008 alors que le nombre de prélèvements à partir de donneurs internationaux a augmenté

de 6,6 %. Cependant le ratio de donneurs nationaux prélevés pour le compte de patients nationaux n'est que de 22,6 %.

Tableau CSH 3. Répartition des greffons nationaux/internationaux

Nombre de greffons	2004 N = 243		2005 N = 382		2006 N = 456		2007 N = 565		2008 N = 603	
Greffons nationaux	58	24 %	79	21 %	99	22 %	127	22 %	136	23 %
MO	35	60 %	46	58 %	45	45 %	55	43 %	56	41 %
CSP	23	40 %	33	42 %	54	55 %	72	57 %	80	59 %
Greffons internationaux	185	76 %	303	79 %	357	78 %	438	78 %	467	77 %
MO	90	49 %	121	40 %	124	35 %	140	32 %	136	29 %
CSP	95	51 %	182	60 %	233	65 %	298	68 %	331	71 %

MO : moelle osseuse, CSP : cellules souches périphériques

Nombre de greffons de sang placentaire	2006 N = 180		2007 N = 218		2008 N = 254	
Greffons d'USP simples	99	55 %	97	44 %	123	48 %
Greffon national	48	48 %	41	42 %	47	38 %
Greffon international	51	52 %	56	58 %	76	62 %
Greffons d'USP doubles	81	45 %	121	56 %	131	52 %
Greffon national/national	23	28 %	23	19 %	32	24 %
Greffon national/international	26	32 %	36	30 %	27	21 %
Greffon international/international	32	40 %	62	51 %	72	55 %

Le nombre de greffons de sang placentaire cédés en 2008 pour le compte des patients nationaux a augmenté de 16,5 % par rapport à 2007. 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 des banques du réseau français de sang placentaire (RSFP)

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

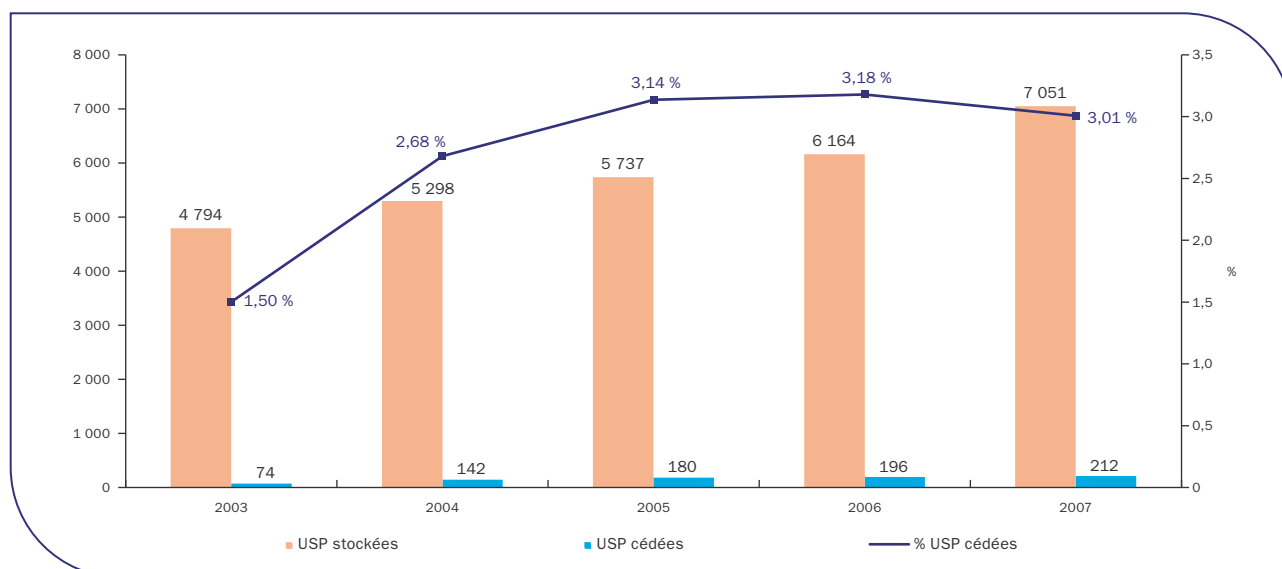
Banque	Au 31 décembre 2004		Au 31 décembre 2005		Au 31 décembre 2006		Au 31 décembre 2007		Au 31 décembre 2008		USP cédées 1994-2007
	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	USP stockées	USP cédées	
Besançon	2 247	37 1,65 %	2 416	74 3,06 %	2 632	72 2,74 %	3 009	72 2,39 %	3 500	100 2,86 %	422 12,1 %
Bordeaux	1 189	22 1,85 %	1 482	23 1,55 %	1 770	43 2,43 %	1 897	46 2,42 %	2 180	48 2,20 %	202 9,3 %
Marseille			19	0 0 %	19	0 0 %	17	2 12 %	16	1 6,25 %	3 18,8 %
Paris Saint-Louis	1 339	15 1,12 %	1 381	45 3,26 %	1 316	65 4,94 %	1 241	76 6,12 %	1 355	63 4,65 %	300 22,1 %
Total	4 794	74 1,50 %	5 298	142 2,68 %	5 737	180 3,14 %	6 164	196 3,18 %	7 051	212 3,01 %	927 13,1 %

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

Au total, depuis la création du RSFP en 1994, 13,1 % du stock d'USP nationales ont été cédées à des patients nationaux ou internationaux.



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



■ Activité de greffe

En 2008, 78 centres français ont réalisé 4 423 greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette activité est divisée en deux catégories : greffes allogéniques et greffes autologues. Les supports de CSH (réinjections de CSH autologues qui se distinguent des véritables autogreffes par la nature non myéloablative de la chimiothérapie réalisée avant la greffe) n'ont pas été comptabilisés cette année par l'Agence de la biomédecine, compte tenu de la forte diminution de cette activité ces dernières années et du faible nombre de centres concernés. L'acti-

tivité de greffe allogénique est la seule soumise à autorisation.

En 2008, 4 230 patients ont reçu une ou plusieurs injections de CSH autologues ou allogéniques, soit 2 786 patients autogreffés et 1 444 patients allogreffés. L'analyse de l'activité 2008 montre une légère remontée des greffes autologues qui avaient tendance à diminuer depuis 2004 et une augmentation persistante du nombre de greffes allogéniques, due à l'augmentation des greffes non apparentées.

Résumé de l'activité

Tableau CSH 5. Evolution du nombre de greffes de CSH

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Nombre de greffes autologues	3091	3093	3095	3176	3121	2949	2860	2951
Nombre de greffes allogéniques	855	932	973	982	1205	1252	1379	1472
– dont greffes non apparentées	227	275	308	311	513	623	765	841
Nombre total de greffes	3 946	4 025	4 068	4 158	4 326	4 201	4 239	4 423

Tableau CSH 6. Evolution de l'activité d'autogreffe de CSH au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)

	Nombre d'autogreffes				Nombre de patients			
	2005	2006	2007	2008	2005	2006	2007	2008
SIOS Nord-Ouest	282	292	281	360	264	273	264	347
SIOS Ouest	473	393	418	411	424	363	395	400
SIOS Sud -Ouest	292	293	268	276	258	269	252	261
SIOS Est	361	365	339	342	329	341	316	332
SIOS Sud-Est	357	339	348	387	313	304	307	362
SIOS Sud-Méditerranée	501	449	461	391	426	402	412	359
Ile-de-France	839	818	724	761	747	717	660	702
Réunion	11	0	21	23	11	0	21	23
France	3 116	2 949	2 860	2 951	2 772	2 669	2 627	2 786

Tableau CSH 7. Evolution de l'activité d'allogreffe de CSH au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)

	Nombre d'allogreffes				Nombre de patients			
	2005	2006	2007	2008	2005	2006	2007	2008
SIOS Nord-Ouest	94	82	107	134	92	81	105	134
SIOS Ouest	187	200	197	217	185	195	193	214
SIOS Sud -Ouest	93	109	133	110	91	107	133	110
SIOS Est	135	137	143	151	129	133	140	149
SIOS Sud-Est	145	152	205	214	144	150	204	208
SIOS Sud-Méditerranée	166	179	187	198	162	177	183	192
Ile-de-France	385	393	407	448	369	381	393	437
France	1205	1252	1379	1472	1172	1224	1351	1444

Traitements avec cellules souches hématopoïétiques autologues

En 2008, 2 951 greffes autologues ont été réalisées, ce qui représente une légère augmentation de 3 % par rapport à 2007. L'âge moyen des patients recevant une greffe de CSH autologue est stable à 49 ans. L'âge médian de ces patients est de 55 ans et 8,2 % d'entre eux ont plus de 65 ans. Ces greffes autologues ont été réalisées par 75 équipes, parmi lesquelles 23 ont réalisé chacune 50 autogreffes ou plus et 10 équipes moins de 10 autogreffes. Dans 99,5 % des cas, le greffon est constitué de cellules hématopoïétiques issues du sang périphérique.

En 2008, le nombre de patients ayant reçu une autogreffe dont les données sont saisies dans la base de données européenne ProMISe et dont l'indication est connue est de 2 357. Deux mille cent huit (2 108) ont été traités dans le cadre d'hémopathies essentiellement malignes (89,4 %) et 242 (soit 10,3 %) dans le cadre d'une tumeur solide (0,3 % ont été réalisées dans le cadre d'une maladie non maligne). Les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes représentent respectivement 33,8 % et 43,1 % des indications d'autogreffe. La part du cancer du sein dans les indications d'autogreffe continue de diminuer, représentant 1,6 % des indications totales d'autogreffe et 15,3 % des indications d'autogreffe pour tumeur solide.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

En 2008, 1 444 patients ont reçu 1 472 greffons de CSH allogéniques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire). Il s'agissait de 631 greffes avec un donneur apparenté et de 841 greffes avec un donneur non apparenté (tableau CSH 8). Ces chiffres reflètent une augmentation de 6,7 % de l'activité globale essentiellement liée à une hausse de 9,9 % de l'activité des greffes non apparentées, et à un moindre degré à une augmentation de 2,8 % des greffes apparentées (figure CSH 6).

L'âge moyen des patients est de 38 ans (médiane : 43 ans) et 26,9 % d'entre eux ont plus de 55 ans (contre 23,9 % en 2007).

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 (53,6 % en 2008). 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 reste globalement stable malgré quelques variations (437 en 2008 pour 458 en 2007) en raison de leur utilisation élective dans un certain nombre d'indications, comme les aplasies médullaires, et du risque de réaction du greffon contre l'hôte chronique supérieur avec les CSH périphériques, maintenant bien identifié grâce aux méta-analyses des essais cliniques randomisés entre greffe de moelle et de CSP. L'activité de greffe de sang placentaire continue d'augmenter en valeur absolue (246 *versus* 211) et relative (16,7 % *versus* 15,3 %). Cette augmentation relative est encore plus nette rapportée aux seules greffes non apparentées (28 %).

Indications thérapeutiques

Les indications d'allogreffe sont identiques, que le donneur soit apparenté ou non. Les hémopathies malignes représentent 82,2 % des indications de greffe familiale et 93 % des indications de greffe non apparentée. Les deux principales indications restent la leucémie aiguë myéloblastique et la leucémie aiguë lymphoblastique (respectivement 32,9 % et 16,3 % des allogreffes en 2008). Les myélodysplasies représentent 7,5 % des allogreffes en 2008. Les indications d'allogreffe pour lymphomes non hodgkiniens et myélomes, qui étaient en progression depuis 1996, ont tendance à se stabiliser depuis 2000 (respectivement 10,2 % et 7,3 % des allogreffes en 2008). Les indications pour leucémie myéloïde chronique se stabilisent (2,9 %). Par ailleurs, les indications d'allogreffe pour tumeurs solides, qui diminuaient depuis 2001, ré-augmentent légèrement en 2008 (1,1 %).



La greffe avec conditionnement d'intensité réduite

Le pourcentage de greffes réalisées après conditionnement d'intensité réduite se stabilise en 2008 (50,7 % *versus* 50,3 % en 2007) avec une part stable des greffes à partir de sang placentaire (17,6 % *versus* 17,2 % en 2007) et une proportion croissante des donneurs non apparentés (58,8 % *versus* 57,7 % en 2007). 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. L'âge moyen des patients allogreffés avec un conditionnement réduit est de 48 ans (médiane : 53 ans), tandis que celui des patients allogreffés avec un conditionnement standard est de 27 ans (médiane : 26 ans).

La greffe pédiatrique

La part de l'activité d'allogreffe pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) diminue légèrement par rapport à 2007 et

représente 21,6 % des allogreffes. Le recours à la moelle osseuse comme source de CSH reste majoritaire (65,1 %). A noter que la répartition des diagnostics, qui montrait une proportion d'indications pour des maladies non malignes plus élevée chez les enfants de moins de 10 ans, a changé : en 2008, 56,4 % des enfants de moins de 5 ans ont été greffés pour une maladie maligne.

Tableau CSH 8. Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur et d'origine du greffon, en 2008

	Allogreffes apparentées	Allogreffes non apparentées	Total
Moelle osseuse	246	191	437
Sang périphérique	376	413	789
Sang placentaire	9	237	246
Total	631	841	1 472

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

