

Gestion des donneurs de CSH allogéniques

**SFH Paris 2014
JL Beaumont
EFS Ile de France**

Les cellules souches périphériques (CSHP): aspects réglementaires

- **Les instances:**

- **ARS**
- **Agence de Biomédecine / FGM**
- **ANSM**
- **JACIE**

- **Textes législatifs:**

- **Arrêté du 16 décembre 1998 « portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement »**
- **Arrêté du 14 septembre 2009 « fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation ou la demande de renouvellement d'autorisation d'effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques »**
- **Arrêté du 31 mars 2010 « fixant le contenu et les modalités d'établissement du rapport annuel d'activité des établissements de santé autorisés à effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques »**
- **Circulaire du 27 octobre 2010 « définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire »**

Nombre de donneurs nationaux prélevés pour les patients nationaux et internationaux

Pays	Nombre de donneurs typés HLA classe I et II	Nombre total de donneurs prélevés	Nombre de donneurs prélevés pour des patients nationaux	Nombre de donneurs prélevés pour des patients internationaux	Donneurs prélevés pour 1000 donneurs typés HLA classe I et II
USA	6 999 717	3 789	2 620	1 169	0,54
Allemagne	4 378 721	6 371	1 868	4 503	1,45
Pologne	573 889	662	180	482	1,15
France	208 594	223	133	90	1,07
Royaume Uni	830 482	713	394	319	0,86
Italie	268 002	158	120	38	0,59

Données ABM 2013

Donneurs nationaux prélevés en 2013

1/ pour des patients nationaux:

Moelle osseuse ->38

CSP -> 95

Total Mo+CSP IDF -> 15

2/ pour des patients internationaux

Moelle osseuse ->34

CSP -> 56

Total Mo+CSP IDF -> 12

3/ donneurs internationaux pour patients français

764 dont: 600 d'origine européenne (78,5%)

164 d'origine extra européenne (21,5%)

Don de moelle: difficultés de prise en charge

- « Maîtrise » EFS du donneur volontaire mais adressage au niveau hospitalier pour la réalisation de l'acte
- 6 établissements hospitaliers franciliens (+1 GH militaire) habilités pour la greffe allogénique chez l'adulte
- Problème de disponibilité des blocs opératoires: **qui doit réguler ?**
- Contraintes des équipes cliniques formées au prélèvement de moelle
- La prise en charge repose sur la bonne volonté d'un ou deux hématologues préleveurs
- Prise en charge en hospitalisation d'un donneur: disponibilité d'un lit d'hospitalisation, nursing, communication dans un univers « patient »...

Recrutement d'un donneur volontaire de CSHP

- ❖ Étape 1: inscription, bilan HLA et examen clinique
- ❖ Etape 2 : complément de typage
- ❖ Etape 3:
 - Consultation médicale (1 heure) : information, examen clinique, validation de l'aptitude, formulaires de consentement
 - Prélèvement pour analyses: 12 tubes de 5 à 20 ml
 - Groupe phénotype (2 déterminations), hémolysines éventuelles et RAI
 - NFS, ionogramme sanguin
 - Bilan virologique: « package transfusionnel » + toxoplasmose, EBV,CMV
 - Bilan de coagulation
 - Test de grossesse
 - TGI
 - Test de grossesse à J-8
 - 4 à 5 injections sous cutanée de facteur de croissance (voire X2 selon les équipes). NFS à J-3
 - 1 à 2 cytophèreses

➤ NFS à J-10

Information sur les effets secondaires liés au G-CSF

- ❖ Relations médecin/donneur:
 - Consultation préalable des risques sur internet, quasi systématique avant l'entretien médical
 - Jeune donneuse: questionnement sur une future grossesse et les risques éventuels
 - Responsabilité du médecin face à une personne en « bonne santé »
- ❖ Inquiétude de l'entourage familial et affectif

Information sur les effets secondaires liés au G-CSF

❖ El précoces:

- Hyperleucocytose (pas de nouvelle injection si GB >70 E9/L)
- Activation de la coagulation et des marqueurs endothéliaux
- Douleurs osseuses, céphalées, nausées, fièvre (*Anderlini P 1999*)
- Cytopénies post-aphérèse (*Anderlini P 2000 & Bolan 2003*)
- Réaction anaphylactique/rash (*Brumit MC 2003*)
- Accidents vasculaires: phlébite, angor chez sujet âgé (*Cavallaro 2000*)
- Atteintes pulmonaires: dyspnée, infiltrations pulmonaires...
- Rupture splénique (*Brown SL 1997, Kroger 2002*)

❖ El tardifs:

- Chromosomique: tétraploïdie de cellules myéloïdes (*Kaplinsky C 2003*)
- Modifications immunologiques et épigénétiques 6 mois après mobilisation (*Tiberghien SFGM-TC 2006*)

Organisation des injections de G-CSF

- Donneur doit rechercher un(e) IDE libéral(e) disponible
- Horaires des injections pas toujours compatibles avec vie professionnelle ou étudiante
- *Recommandation sur la réalisation de la 1er injection sous couverture médicale !!!*
- Problèmes des dimanches et jours fériés
- NFS à J-3
- Test de grossesse à J-8
- Sur une série de 20 donneurs recrutés, 65% ont appelé dans la « phase injection » du pré-don

Interdiction des bio-similaires du G-CSF chez les donneurs de CSH

- Bio-similaires disposent d'une autorisation de l'EMA
- Etudes non menées chez les donneurs mais extension d'autorisation fondée sur des études chez les patients
- Difficultés pour la délivrance d'un G-CSF « princeps » par les pharmacies hospitalières
- Attitude de prescription hétérogène selon le centre préleveur chez les donneurs fratries apparentés

Cas particulier pour les échecs de mobilisation chez les patients: Plerixafor (Mozobil®) pas d'AMM chez les donneurs de CSH

Mal être vis à vis de certaines questions du questionnaire US

- « dans les 12 derniers mois, avez-vous eu une relation sexuelle, même une seule fois, avec quelqu'un qui a utilisé une aiguille pour s'injecter de la drogue, des corticoïdes ou toute autre substance non prescrite par un médecin dans les 5 dernières années? »
- « ...avez-vous eu des relations sexuelles, même une seule fois, avec quelqu'un qui a accepté de la drogue ou tout autre paiement en échange de relations sexuelles dans les 5 dernières années? »
- « ... Avez-vous eu des relations sexuelles, depuis 1977, avec quelqu'un qui était né ou avait vécu en Afrique? »

Sérologies Toxoplasmose/CMV/EBV

- ❖ Problèmes des demandes systématiques de dosage des IgM par certains centres greffeurs
- laboratoire de référence des greffes -> rendu sérologique IgG
- argumentaire:
 - IgM manque de spécificité pour une infection en cours,
 - IgM + ne témoignent pas d'une primo-infection en cours, examen clinique du donneur,
 - chez le patient immunodéprimé (receveur d'allogreffe) IgG + marque le risque mais ne contre-indique pas la greffe,
 - si on ne veut pas prendre de risque recours à la biologie moléculaire
- conséquences: non respect des circuits définis par consensus
retard à la validation de l'aptitude d'un donneur

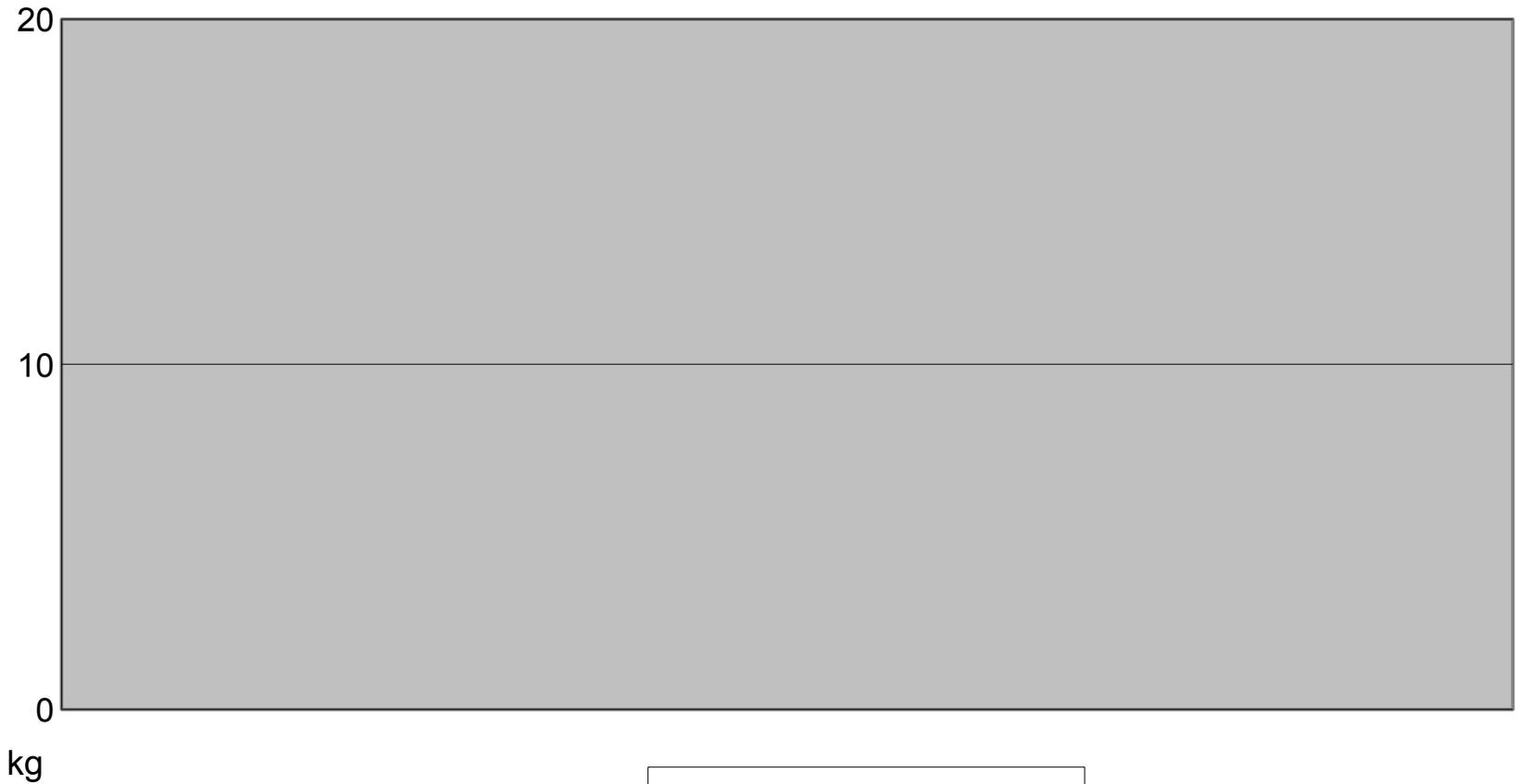
EBV -> Diagn Microbiol infect Dis 2014; 310-6 IgM 80,9% étaient classées comme post infection, IgG 100% de sensibilité et de spécificité

CMV -> Yamazaki Transplan. Infect. Dis 2014 nov

Distorsion poids donneuse/patient

- Fréquente pour des demandes internationales (ex:patients US, morphologie ≠)
- Incidence ++ de 2 cytophèses à large volume sanguin traité :
 - Tolérance moyenne
 - Asthénie post-don
 - Thrombopénie post-don parfois limite
 - Ressenti difficile les jours suivants
 - Peut-on déclarer apte une donneuse de poids <52 kg ?

Différentiel poids donneuses/patient(e)s



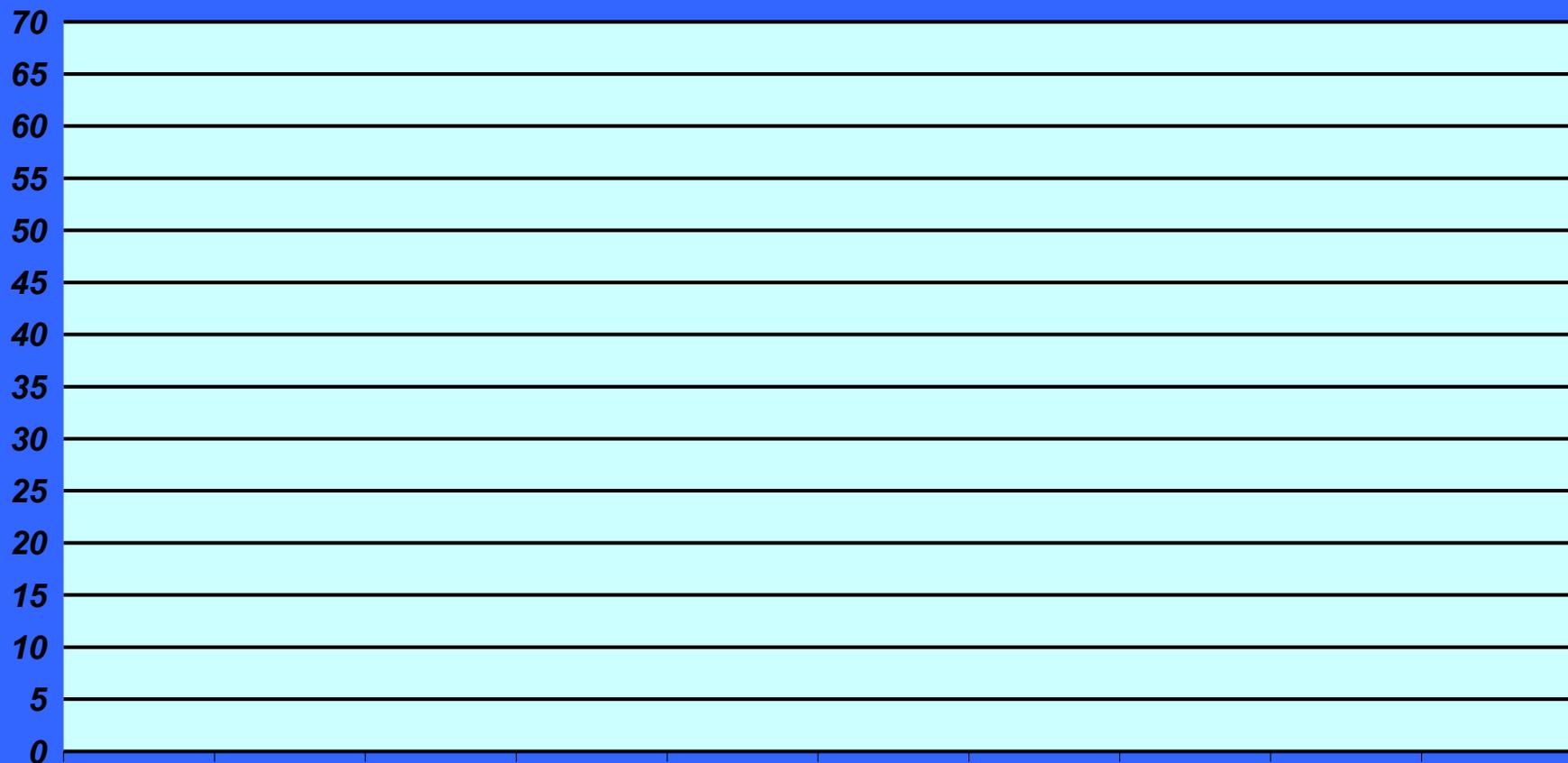
[Empty box]

	2 CYTA			2 CYTA		2 CYTA	2CYTA	2 CYTA				2 CYTA
Donneuse	48	70	70	60	70	55	56	51	52	65	60	55
Patient(e)	76	60	73	108	76	74	92	68	60	73	72	95

Age des donneurs apparentés

- Extension de l'âge des patients greffés ➔ donneurs plus âgés ➔ état cardiaque et/ou vasculaire altéré ➔ quel bilan : écho coeur systématique après 60 ans, doppler ?
- Abords veineux
- AMM du G-CSF: «l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de plus de 60 ans »
- Mobilisation moins efficiente
- Tolérance de l'aphérèse (4 heures de procédure)
- Incidence des thrombopénies transitoires (<100 G/l) observées chez 35% des donneurs. Deuxième cytaphérèse si PLT<100 G/L à discuter
- « Risque familial » d'hémopathies ?

Comparatif des âges donneurs géno/phéno



Ages donneurs géno/phéno: mobilisation et richesse du greffon CD34+ E6



D. Géno: âge moyen=56 ans (44-67) -> 2 cytophérèses: 37% ->CD34+ = 5,5 E6

D. Phéno: âge moyen=30 ans (20-49) -> 2 cytophérèses: 29% ->CD34+ = 7,5 E6

Quel suivi des donneurs en post don ?

- Contrôle NFS-Plaquettes en post-don immédiat.
- Lettre d'information au donneur,
- Courrier au médecin traitant,
- Ordonnances:
 - Pour contrôle de NFS-Plaquettes à 8-10 jours si CSHP, puis à 1 mois pour CSHP et MO
- 📄 Pour traitement par Fer+/- Acide folique si MO
- Arrêt de travail
- *Dons de PSL ultérieurs*: CIM à déterminer et systématiser dans U national car DLI éventuelle...

Quel suivi des donneurs de CSHP sur le moyen et long terme ?

- Le suivi des donneurs de CSH allogéniques médullaires ou du sang périphérique en situation non apparentée (NA) est assuré depuis de nombreuses années par FGM puis l'Agence de Biomédecine
- Suivi hématologique à 1 an, 5 ans...
- Questionnaires réguliers adressés au donneur
- Fichier centralisé national et mondial pour accélérer le dépistage des éventuelles complications
- Nécessité de suivre plusieurs milliers de donneurs sur plus de 10 ans pour évaluer l'incidence éventuelle de pathologies hématologiques intérêt d'un Registre Mondial (***Anderlini P, 2000 et 2012***)

Quel suivi pour les donneurs apparentés?

« Le suivi des donneurs géno de CSH n'est pas organisé à ce jour, or, il y a absence de recul sur les effets à long terme des facteurs de croissance chez le sujet sain et une ambiguïté sur les rôles respectifs des services d'hématologie en charge du receveur et des services de prélèvements sur la prise en charge des donneurs supposés sains. »

F Audat 2006

Quel suivi psychologique des donneurs ?

❖ Donneurs apparentés:

- Les rapports Donneur/Receveur sont souvent complexes
- Pression familiale
- Prise de greffe, évolution de la maladie du receveur
- Rechute, DLI

❖ Donneurs volontaires

- Transfert sur l'âge, le sexe du receveur
- L'absence de données sur l'efficacité du greffon
- Le vécu des relances pour le suivi à moyen terme
- Mais aussi... quand annulations et reports successifs du recrutement (**ex Mme L -> 3 convocations dans 3 centres différents**)

DVMO: le parcours du combattant pour la vie d'un(e) AUTRE





Remerciements

- **Aux 22 millions de volontaires typés HLA sur le registre WMDA**
- **Aux coordinatrices et coordinateurs des centres donneurs**
- **Aux personnels des centres d'accueil EFS, maillon essentiel dans le recrutement des DVMO**
- **Aux personnels des laboratoires HLA**

Merci, Thank you, Grazie, Dziekuje, Toda, Dankeu