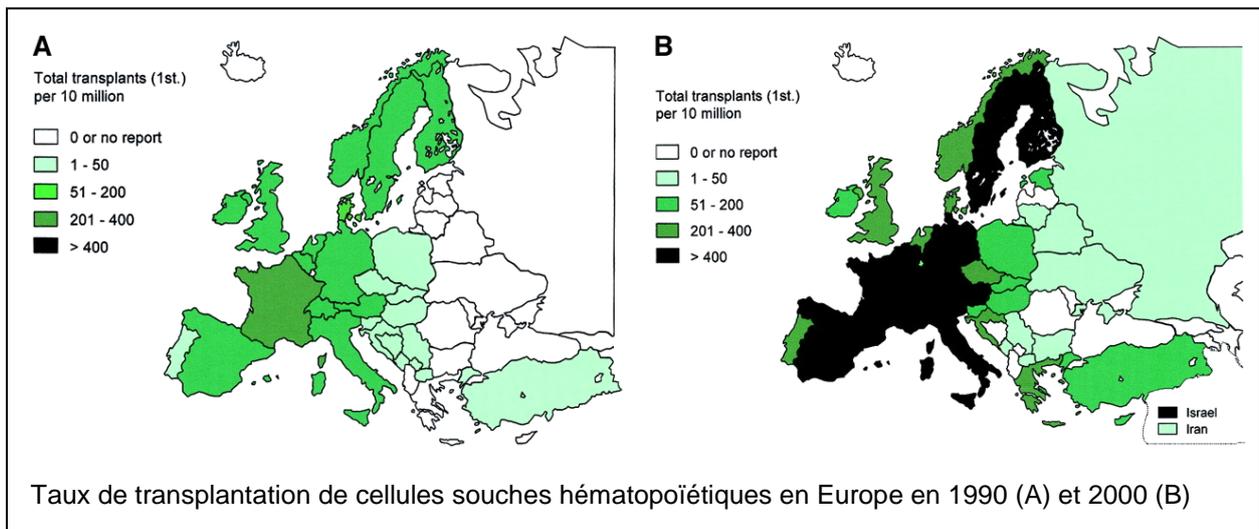


**UNIVERSITE DE LIEGE**

**Faculté de Médecine  
Service d'Hématologie  
Service de Pédiatrie**

## **Contribution à la constitution d'un registre belge des greffes de cellules souches hématopoïétiques**

**Docteur Marie-Françoise Dresse**



**Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en  
Sciences Médicales**

**Année académique 2004-2005**

**Promoteur : Pr. Yves BEGUIN**

## Préambule

La décision de réaliser une thèse de doctorat est née d'une volonté de contribuer au développement de l'hémato-oncologie pédiatrique en Belgique et en particulier à Liège, tout en collaborant avec le Professeur Yves Beguin, responsable des greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées dans le Centre Universitaire du Sart-Tilman de Liège.

Exerçant la pédiatrie dans le domaine de l'hémato-oncologie depuis 11 ans, ce travail reflète mes centres d'intérêt. Différents aspects de l'hémato-oncologie pédiatrique m'animent particulièrement : la nécessité d'un travail clinique en équipe, l'aspect scientifique de la discipline, et la dimension psychologique issue des répercussions psychiques de la maladie sur l'enfant et son entourage. De plus, ce domaine de la médecine est en évolution constante. Les progrès rapides réalisés grâce aux nouvelles chimiothérapies et médicaments qui agissent au niveau moléculaire permettent de sauver la vie de nombreux enfants atteints d'hémopathie maligne ou d'autre maladie du sang. La guérison d'un enfant sans séquelle physique ou psychique est le rêve de tout pédiatre hémato-oncologue.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques représente pour les patients et leur famille une situation médicale particulière. Cette particularité découle en premier lieu de la gravité de la situation. Le plus souvent, il existe un risque de décès. Ce risque est lié à la maladie sous-jacente, mais aussi à l'acte thérapeutique lui-même. Cette menace vitale est corrélée néanmoins à un formidable espoir : la guérison.

A cette opposition très forte entre le potentiel de guérison et le risque de décès s'ajoute la dimension du don. La greffe de cellules hématopoïétiques a ceci de particulier qu'elle implique un donneur vivant. Celui-ci est fréquemment un frère ou une sœur du patient, donc généralement un autre enfant.

Malgré le succès croissant de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et les espoirs qu'elle suscite pour les patients et leurs familles, cette pratique soulève donc de légitimes interrogations, puisqu'elle se situe aux confins même du dilemme vie/mort, et qu'elle est source de souffrances physiques et psychiques pour l'enfant ou l'adulte, les parents, les conjoints et la famille.

Je voudrais citer les propos d'un parent d'un enfant greffé qui a témoigné lors d'un colloque sur les enjeux éthiques de la greffe de moelle en Pédiatrie : *«Spontanément, ce sont les mots violence et espoir qui viennent à l'esprit pour qualifier la greffe de moelle. Violence de la maladie qui fait prendre la décision de greffe, puisque, parfois ce traitement peut conduire au décès. Espoir cependant, car pour les survivants, la guérison est considérée comme acquise».*

Ce travail est dédié à tous les patients greffés, à leur famille ainsi qu'aux équipes soignantes.



© CHR Citadelle

## **Remerciements**

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à tous les professeurs de la Faculté de Médecine qui ont assuré ma formation et plus particulièrement au Pr. Fernand Geubelle qui m'a permis d'intégrer le Département de Pédiatrie en 1986. Je lui suis reconnaissante pour le soin qu'il a apporté à ma formation médicale. J'ai toujours apprécié les qualités humaines dont il a fait preuve en tant que Professeur de Pédiatrie. Le Pr. Jacques Senterre m'a encouragée à entreprendre une thèse de doctorat. Je le remercie vivement pour le souci qu'il a manifesté à l'avancement de mes travaux et pour l'aide qu'il m'a apportée dans la réalisation de cette thèse. Il s'est toujours préoccupé de ma progression professionnelle, je lui en suis reconnaissante. Le Pr. Ph. Lepage m'a soutenue dans mon travail et m'a donné l'opportunité de m'ouvrir davantage sur le monde en m'envoyant enseigner l'hématologie pédiatrique au Rwanda, expérience enrichissante partagée avec le Pr. Lucien Noens.

Les Docteurs Ornella Guidi et Claudine Heinrich que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mes stages de Médecine m'ont transmis le goût pour la Pédiatrie. Je les en remercie.

Je tiens également à témoigner toute ma gratitude aux Docteurs Henri Keutgen, Benoît Daron et Christian Richelle, pédiatres de Hôpital La Tourelle de Verviers pour m'avoir fait partager leur enthousiasme et leur expérience dans le domaine de la Pédiatrie.

Je remercie également l'équipe des hémato-oncologues pédiatres de l'Hôpital Sainte-Justine de l'Université de Montréal qui m'ont accueillie pendant trois ans pour un fellowship en hémato-oncologie pédiatrique. Le Dr. Jocelyn Demers m'a reçue avec hospitalité au sein de son équipe. Les connaissances et l'intelligence du Dr. Georges-Etienne Rivard ont été un élément déterminant dans ma formation. Je suis également reconnaissante au Dr. Michèle David pour les nombreuses heures d'enseignement prodiguées. J'ai particulièrement apprécié l'amitié des Dr. Stéphane Barrette, Anne-Sophie Carret, Martin Champagne, Albert Moghrabi et Marie-France Scully.

Ayant intégré depuis 1993, le Service Universitaire de Pédiatrie de l'Université de Liège dont le secteur d'hématologie et d'oncologie est situé à l'hôpital de la Citadelle, j'ai pu mesurer le rôle de «mentor», essentiel pour le développement de ce secteur, qu'a rempli le

Dr. Jean-Marie Chantraine. Ses connaissances tant cliniques que livresques restent un exemple pour moi. Le Dr. Claire Hoyoux poursuivant l'œuvre du Dr. Jean-Marie Chantraine m'a transmis son enthousiasme pour l'hématologie et l'oncologie pédiatriques. Je lui suis reconnaissante d'avoir été là au moment opportun pour allumer en moi l'étincelle de l'hémato-oncologie pédiatrique. Sa vivacité d'esprit, sa capacité de synthèse et d'entreprise sont des qualités que j'ai toujours grandement estimées. Son indépendance intellectuelle, garante d'une médecine de qualité est à la base d'une collaboration et amitié longues de plus de dix ans. Mes remerciements s'adressent aussi à mes collègues et surtout amies : les Dr. Véronique Schmitz et Patricia Forget pour leur aide précieuse dans mes activités cliniques. Je voudrais également remercier tous mes collègues du Département de Pédiatrie, personnel infirmier et psychologue, pour leurs encouragements et leur implication dans l'équipe.

J'ai toujours apprécié la collaboration efficace avec les membres du Service de Biologie clinique de l'Hôpital de la Citadelle, en particulier les Dr. Michèle Boland, Elisabeth Ronge-Collard, Olivier Ketelslegers, Jean-Marc Minon et Jean-Marc Senterre, avec les membres du Centre de Génétique de CHU, Vincent Bours, Frédéric Lambert et Christian Hérens, avec les membres du département d'Anatomie et cytologie pathologique du Pr. Jacques Boniver, Albert Thiry, Laurence de Leval, Nicole Schaaf-Lafontaine et Françoise Tassin que je remercie. Je voudrais également exprimer ma gratitude envers tous les cliniciens indispensables à l'interdisciplinarité en oncologie pédiatrique.

Je tiens à remercier également les Dr. Jean-Marie Andrien et Jean Bury, deux personnalités marquantes de l'oncologie liégeoise qui ont toujours soutenu mon souhait de développer l'hémato-oncologie pédiatrique.

Cette thèse n'aurait pas vu le jour sans l'aide des membres du service d'Hématologie de l'Université de Liège.

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr. Georges Fillet pour l'accueil qu'il m'a réservé au sein de son service d'Hématologie. Sa compétence en tant que chef de service est, à mon sens, remarquable. J'apprécie particulièrement sa parole donnée, toujours tenue, et son soutien inconditionnel à l'oncologie pédiatrique. Le dynamisme tant clinique que scientifique de son service a été un élément déterminant pour l'aboutissement de cette thèse.

Je tiens à remercier Yves Beguin pour la confiance qu'il a manifestée à mon égard. Il m'a confié ce sujet de doctorat et a apporté une aide précieuse à la réalisation de cette thèse. Ses qualités d'enseignant rendant limpides les matières les plus ardues tant pour les étudiants, cliniciens, doctorants que pour les patients sont exemplaires. Il est l'artisan d'une collaboration fructueuse entre les services d'Hématologie et de Pédiatrie. Au fil des années, j'ai pu apprécier son intelligence, sa capacité de travail rigoureux, son esprit d'entreprise et son grand humanisme. Je voudrais aussi remercier les autres médecins du service d'Hématologie et particulièrement les Docteurs Etienne Baudoux et Pascale Frère, ainsi que Olivier Giet pour leur amitié et leur aide précieuse dans la réalisation de cette thèse. Tous les efforts pour récolter les données auraient été vains s'ils n'avaient été soutenus par Maguy Pereira et Monika Ernst que je tiens à remercier chaleureusement.

Cette thèse repose sur la collaboration de nombreuses personnes dans différents centres belges de greffes. Je voudrais remercier les médecins et data-managers qui ont accepté de participer à ce registre : Les Professeurs et Docteurs L. Longrée (Saint-Joseph Liège), A. Ferrant (UCL hématologie), C. Vermylen (UCL pédiatrie), M. Symann (UCL oncologie), C. Doyen (Mont-Godinne), D. Bron (ULB Bordet), W. Feremans (ULB Erasme), M. Boogaerts (KUL), R. Schots (VUB), Z. Berneman (UIA), P. Zachée (Stuyvenberg, Antwerpen), R. de Bock, (Middelheim, Antwerpen), F. Van Aelst (Roeselaere), M. André (Charleroi), D. Selleslag (Brugge), A. Delannoy (Jolimont), A. Ferster (ULB pédiatrie), L. Noens (RUG), A. Duvivier (Jumet), D. Van Straelen (Hasselt), B. de Prijck (Citadelle Liège), K. Kargar (Tournai), C. Dubois (Saint-Jean Bruxelles).

J'exprime également ma reconnaissance à tous mes collègues «héματο-oncologues pédiatres» belges dont le but commun est de prodiguer des soins de qualité aux enfants atteints de pathologie pédiatrique et oncologique en Belgique. L'amitié rencontrée au sein de la Société Belge d'Héματο-Oncologie Pédiatrique (BSPHO) créée sous l'impulsion du Pr. Yves Benoit dénote cette volonté commune de progresser.

Je remercie également Mr. Patrick De Clerck pour les données de l'INAMI et Mme Annick Schoonbroodt pour les renseignements sur l'Oeuvre Belge du Cancer.

Je tiens aussi à remercier Madame L. Seidel du service du Pr. A. Albert pour la réalisation des analyses statistiques.

Mille mercis à Mimma Mancinni pour l'encodage des données, la mise en page du texte et la revue dactylographique. Madame Fabienne Wechseler a également participé à la

vérification du texte, je l'en remercie. Je voudrais également dire merci à Mesdames Michèle Dauchot, Christine Franck, Anne Leclercq, Christine Leurquin et Yvonne Vos de Wael pour leur aide et leurs encouragements aux différents stades de ce travail.

Cette thèse n'aurait pas abouti sans le soutien et l'aide de mon époux, Xavier. Je le remercie pour ses conseils, ses encouragements et son respect de mes choix professionnels qu'il a toujours soutenus. Mes remerciements vont également à mes filles Amélie, Adèle et Olivia qui ont grandi en même temps que cette thèse.

Je souhaite remercier mes parents, beaux-parents, (beaux-) frères et (belles-) sœurs pour leur soutien inconditionnel et leur aide personnalisée. Je voudrais également remercier Françoise pour son amitié de toujours qui m'est très précieuse.

Enfin, je voudrais remercier le Professeur J. Boniver, président de mon jury et les autres membres de mon jury : messieurs les Professeurs A. Albert, J-P. Chapelle, G. Fillet, le Dr. J-M. Chantraine et plus particulièrement messieurs les Professeurs Y. Bertrand et R. Schots qui me font l'honneur de faire partie de mon jury.



CHU Sart-Tilman, Liège © M. Verpoorten, Office du Tourisme de Liège

## TABLE DES MATIERES

<b>I. <u>OBJECTIFS</u></b> .....	p. 1
I.A. <u>Objectif principal</u> .....	p. 1
I.B. <u>Objectifs secondaires</u> .....	p. 1
<b>II. <u>INTERET</u></b> .....	p. 2
<b>III. <u>INTRODUCTION</u></b> .....	p. 4
III.A. <u>Les allogreffes</u> .....	p. 4
III.A.1. Historique .....	p. 4
III.A.2. Définition .....	p. 7
III.B. <u>Les autogreffes</u> .....	p. 7
III.B.1. Historique .....	p. 7
III.B.2. Avantages et inconvénients .....	p. 9
III.C. <u>Les différentes sources de cellules hématopoïétiques</u> .....	p. 9
III.C.1. Les cellules souches médullaires .....	p. 9
III.C.2. Les cellules souches du sang périphérique .....	p. 10
III.C.3. Le sang de cordon ombilical .....	p. 11
III.D. <u>Les donneurs de cellules souches hématopoïétiques</u> .....	p. 11
III.E. <u>La maladie du greffon contre l'hôte et la compatibilité entre le donneur et le receveur</u> .....	p. 12
III.E.1. La maladie du greffon .....	p. 12
III.E.2. La comptabilité entre le donneur et le receveur.....	p. 14
III.F. <u>Les indications de la transplantation de cellules hématopoïétiques</u> .....	p. 16

III.G. <u>Les transplantations de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant</u> .....	p. 19
III.G.1. Les indications de transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant .....	p. 19
III.G.2. Les pathologies pédiatriques et transplantation de cellules souches hématopoïétiques .....	p. 21
III.H. <u>Procédures européennes d'accréditation</u> .....	p. 26
III.I. <u>Les registres des transplantations de cellules hématopoïétiques</u> .....	p. 28
III.I.1. IBMTR.....	p. 28
III.I.2. EBMT .....	p. 30
III.I.3. Les registres nationaux .....	p. 37
III.J. <u>Activité de transplantation en Belgique</u> .....	p. 37
III.K. <u>Le Registre Belge du Cancer</u> .....	p. 38
<b>IV. <u>METHODOLOGIE</u></b> .....	p. 42
IV.A. <u>Plan général de l'étude</u> .....	p. 42
IV.B. <u>Concept épidémiologique</u> .....	p. 43
IV.C. <u>Collecte des données</u> .....	p. 44
IV.D. <u>Encodage des données</u> .....	p. 45
IV.E. <u>Exhaustivité des données</u> .....	p. 45
IV.F. <u>Données manquantes</u> .....	p. 46
IV.G. <u>Regroupements et transformations</u> .....	p. 47
IV.H. <u>Analyse statistique</u> .....	p. 51
IV.H.1. Analyses descriptives.....	p. 51
IV.H.2. Analyses de la survie et de la mortalité .....	p. 51
<b>V. <u>POPULATION D'ETUDE</u></b> .....	p. 54
V.A. <u>Nombre de greffes par centre</u> .....	p. 54
V.B. <u>Nombre de greffes par année</u> .....	p. 56
V.C. <u>Durée d'observation</u> .....	p. 56

V.D. <u>Distribution par âge et sexe</u> .....	p. 57
V.E. <u>Indications des greffes</u> .....	p. 58
V.F. <u>Données manquantes</u> .....	p. 58
V.G. <u>Exhaustivité de la population d'étude</u> .....	p. 60

## **VI. RESULTATS** .....

VI.A. <u>Population totale du registre</u> .....	p. 64
VI.A.1. Analyse de la survie sans progression de la maladie (PFS) .....	p. 65
VI.A.2. Analyse de la survie globale (SUR) .....	p. 79
VI.A.3. Analyse de la progression ou rechute de la maladie (PROG) .....	p. 91
VI.A.4. Analyse de la mortalité liée au traitement (TRM) .....	p. 99
VI.A.5. Discussion de toutes les greffes .....	p. 106
VI.A.6. Discussion sur les diverses pathologies .....	p. 110
VI.A.7. Discussion complémentaire sur la leucémie myéloïde chronique .....	p. 113
VI.B. <u>Population pédiatrique</u> .....	p. 116
VI.B.1. Analyse de la population pédiatrique totale .....	p. 117
VI.B.1.a. Analyses descriptives .....	p. 117
VI.B.1.b. Analyse de la survie sans progression (PFS) .....	p. 130
VI.B.1.c. Analyse de la survie totale (SUR) .....	p. 145
VI.B.1.d. Analyse de la mortalité liée au traitement (TRM) .....	p. 153
VI.B.1.e. Causes de décès .....	p. 167
VI.B.2. Analyse de la population pédiatrique par pathologie .....	p. 169
VI.B.2.a. Leucémie myéloïde aiguë .....	p. 169
VI.B.2.b. Leucémie lymphoïde aiguë .....	p. 173
VI.B.2.c. Leucémie myéloïde chronique .....	p. 177
VI.B.2.d. Lymphome non hodgkinien .....	p. 180
VI.B.2.e. Maladie de Hodgkin .....	p. 183
VI.B.2.f. Syndrome myélodysplasique .....	p. 185
VI.B.2.g. Syndrome myéloprolifératif .....	p. 188
VI.B.2.h. Anémie aplastique .....	p. 188
VI.B.2.i. Tumeur solide .....	p. 191
VI.B.2.j. Maladie génétique .....	p. 194
VI.B.2.k. Maladie auto-immune .....	p. 197

VI.B.3. Discussion sur les greffes pédiatriques .....	p. 198
VI.B.3.a. Discussion générale.....	p. 198
VI.B.3.b. Discussion par pathologie pédiatrique.....	p. 200
VI.B.3.c. Conclusions .....	p. 206
VI.C. <u>Greffes non apparentées</u> .....	p. 207
VI.C.1. Introduction .....	p. 207
VI.C.2. Greffes non apparentées jusqu'en décembre 1995 .....	p. 209
VI.C.3. Greffes non apparentées à partir de 1996 .....	p. 219
VI.C.4. Discussion sur les greffes non apparentées .....	p. 231

<b>VII. <u>CONCLUSIONS ET PROPOSITION D'UN REGISTRE BELGE DES GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES</u></b> .....	p. 232
--	--------

<b><u>LISTE BIBLIOGRAPHIQUE</u></b> .....	p. 237
---	--------

<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b> .....	p. 251
--	--------

## **ANNEXES**

## **PUBLICATIONS**

# **I. OBJECTIFS**

## **I.A. Objectif principal**

L'objectif principal du travail est d'analyser les données des greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées en Belgique entre 1988 et 2000, afin de rechercher le type de greffes réalisées, les indications des greffes et les résultats obtenus sur le plan de la survie. Ces résultats seront comparés aux résultats de l'European Blood and Marrow Transplant (EBMT) group.

## **I.B. Objectifs secondaires**

- Mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie chez les patients greffés en Belgique ;
- Analyser séparément les transplantations pédiatriques (enfants de moins de 18 ans), vu l'intérêt de l'auteur pour ce groupe de patients ;
- Analyser séparément les greffes non apparentées (greffes réalisées à partir d'un donneur non familial), et comparer les résultats de la base de données de 1988 à 1995 et ceux de la base de données de 1996 à 2000 ; l'hypothèse qui sous-tend cette comparaison est une diminution de la mortalité liée à une moindre toxicité de la greffe ;
- Evaluer la faisabilité de la constitution d'un registre belge des greffes de cellules hématopoïétiques, notamment pédiatriques.

## II. INTERET

En Belgique, il n'existe pas jusqu'à présent de registre des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Cette situation est contradictoire, dans la mesure où un tel registre existe dans de nombreux pays européens et que la Belgique fait partie des pays dans lesquels un grand nombre de transplantations sont réalisées.

Parmi les registres nationaux existant dans d'autres pays, dont certains sont de la même taille que la Belgique, on peut citer ceux qui sont déjà intégrés à l'EBMT (Angleterre, Autriche, Italie-registre GITMO, Pays-Bas, Suisse, Tchéquie), ceux qui sont en voie d'intégration à l'EBMT (Espagne, France, Turquie), et ceux qui ne sont pas intégrés à l'EBMT (Allemagne, Italie-registre AIEOP). Les registres nationaux intégrés font partie de l'EBMT par consentement mutuel. Ils utilisent la même base de données centrale. Les registres nationaux utilisent ces données pour leurs fins propres, répondant à des demandes nationales d'enregistrement des transplantations ou des analyses démographiques. La réalisation d'une transplantation de cellules hématopoïétiques a un coût élevé et représente une technologie de pointe en constante évolution. Les registres nationaux peuvent évaluer leurs activités de transplantation et comparer leurs propres résultats avec ceux du registre européen. Ces informations sont nécessaires tant pour les médecins impliqués que pour les administrateurs d'hôpitaux et les services de soins de santé. Pour les pays qui en disposent, un registre peut donc être source de remise en questions de la pratique médicale et de progrès thérapeutiques. Il est un outil indispensable pour une politique d'assurance de la qualité des soins et d'amélioration de la santé publique.

Toutes ces raisons incitent à la création d'un registre belge de transplantation de cellules hématopoïétiques, à l'instar de ce qui se réalise à l'étranger. Ce travail y contribue en démontrant la faisabilité du projet. Le succès de la collecte des données laisse entrevoir de réelles possibilités concernant la mise sur pied d'une collaboration permanente entre les centres belges de transplantation de cellules hématopoïétiques.

Un intérêt majeur de ce travail a également consisté à rassembler de façon standardisée un grand nombre de données concernant plus de 4.000 greffes réalisées dans 24 centres en Belgique entre 1988 et 1999. Cette collecte de données, unique à ce jour, fournit un éventail de paramètres considérable, tant sur le plan de la description des activités

que sur celui des résultats des analyses de survie. Ce travail établit ainsi des points de référence pour une évaluation ultérieure de l'évolution des pratiques dans ce domaine.

Ce travail fournit également une image quasi exhaustive de l'activité des centres belges effectuant des greffes de cellules hématopoïétiques sur une période de plus de 10 ans. Il offre ainsi une opportunité unique d'appréhender les modalités d'utilisation d'une technique de pointe pour le traitement du cancer dans notre pays. Ses résultats constitueront, sans nul doute, un outil indispensable aux autorités en charge de la santé pour identifier les besoins en matière de transplantations de cellules hématopoïétiques en Belgique, pour déterminer les investissements nécessaires et planifier l'organisation des services de santé.

En Belgique, il existe peu de bases de données spécifiques permettant de déterminer l'évolution naturelle d'une maladie après plusieurs années. Ce travail-ci fournit des données concernant la progression, la rechute, la survie et la mortalité associée au traitement pour des patients atteints de plusieurs types de cancer, traités par transplantation de cellules hématopoïétiques et suivis sur une période pouvant atteindre 12 ans. Une analyse plus détaillée des greffes pédiatriques et des greffes non apparentées a également été effectuée, en évaluant l'impact des progrès réalisés depuis 1995.

Enfin, une proposition de création d'un registre belge des greffes sera expliquée. Ce registre permettrait de récolter les données de manière prospective et d'avoir une évaluation nationale de l'activité de transplantation des cellules hématopoïétiques.

## **III. INTRODUCTION**

### **III.A. Les allogreffes**

#### **III.A.1. Historique**

La figure mythologique d'une chimère a souvent symbolisé le domaine de la transplantation de moelle osseuse. Ce monstre fabuleux à tête et poitrail de lion, ventre de chèvre et queue de dragon crachait des flammes. Tuant de nombreux hommes et animaux, elle était redoutée. Cette créature fut ensuite tuée avec le consentement des divinités dans l'espoir que la terre soit libérée de son fléau. Dans le domaine de la transplantation médullaire, le terme de chimère fut employé pour la première fois par Ford et coll. en 1956 pour décrire des animaux irradiés à des doses létales qui ont ensuite reçu la moelle osseuse d'un autre animal. Cette manœuvre produisit un animal portant un système hématopoïétique génétiquement différent. « Il est ironique que ce nom, originellement évocateur de crainte et de révolusion, représentant une perversion cruelle de la nature, soit devenu porteur d'espoir et représente un des essais les plus fructueux de la médecine moderne pour corriger une maladie de l'homme » (Ford 1956).

Aussi surprenant soit-il, c'est en 1909 que la première publication suggère l'existence de cellules souches dans le sang périphérique. C'est Alexandre Maximow qui postule à ce moment qu'il existe parmi les lymphocytes des cellules circulantes ayant la faculté de retrouver leur pluripotentialité (Thomas 1999). A la fin de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale, l'étude des dommages induits par les radiations atomiques a suscité un grand intérêt pour cette hypothèse. Assez rapidement, on constate la radiosensibilité de la moelle hématopoïétique et son rôle pour expliquer la majorité des décès post-irradiation. On constate également qu'une récupération du compartiment médullaire est possible lorsque la rate est épargnée. D'après la théorie "humorale" en vogue entre 1949 et 1951, une hormone serait à l'origine de la récupération médullaire.

En 1954, Barnes et Loutit découvrent que la récupération médullaire peut être due à des cellules. En 1956, des souris sont irradiées et greffées par des cellules médullaires et les caractéristiques du donneur sont mises en évidence dans la moelle de la souris receveuse (Ford 1956). C'est la théorie cellulaire qui va s'imposer près de 50 ans après l'observation de Maximow.

Les premiers espoirs d'application humaine naissent en 1956 lorsque Barnes et coll. (Barnes 1956) traitent une leucémie murine par irradiation corporelle totale suivie d'une greffe de moelle. En 1959, Thomas et coll. (Thomas 1959) traitent deux patients leucémiques par irradiation corporelle totale suivie d'une greffe de moelle provenant de leur jumeau. Même s'ils rechutent quelques mois après, ce sont les premiers humains greffés et leur récupération hématologique rapide encourage et étaye le principe d'allogreffe médullaire. Parallèlement, la technologie liée à la greffe progresse grâce aux modèles animaux. L'ouvrage de van Bekkum (van Bekkum 1967) résume de nombreuses observations telles que :

1. La moelle donnée par voie intraveineuse est aussi efficace pour repeupler les espaces médullaires qu'une autre voie d'administration (van Bekkum 1956) ;
2. La moelle est un organe immunologiquement compétent engendrant une réaction immune contre l'hôte. Il en résulte une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) (van Bekkum 1967) ;
3. Le méthotrexate peut prévenir ou améliorer la réaction de GVH (Lochte 1962) ;
4. La cyclophosphamide seule entraîne une immunosuppression suffisante pour permettre une prise de greffe allogénique (Santos 1969) ;
5. L'importance du thymus (Good 1962), des cellules T et B (Cooper 1968) et autres sous-types de lymphocytes dans la biologie de la transplantation commence à être comprise.

Mais l'échec de 200 allogreffes humaines réalisées dans les années 50 et 60 (Bortin 1970) entraîne des années de déception et de pessimisme sur l'utilisation de la transplantation chez l'homme (1960-1967). Paradoxalement, les modèles animaux progressent et l'idée de "cellules souches" est unanimement reconnue suite à la confirmation par Goodman (Goodman 1962) de l'existence, parmi les globules blancs murins, de cellules qui ont le potentiel d'obtenir une récupération après aplasie induite par radiothérapie. Le principe de l'autogreffe est également établi à ce moment. Mais c'est la découverte par Dausset et coll. des groupes HLA et de leur implication dans la survie post-greffe (Dausset 1958) qui relancera réellement les essais humains.

La fin des années soixante voit débiter l'ère moderne de la transplantation de moelle. De 1968 à 1975, les traitements de support sont introduits (technique transfusionnelle, antibiotiques...). La découverte des donneurs familiaux grâce au système HLA permet le succès de la greffe chez trois enfants atteints de déficit immunitaire avec une survie de plus de 25 ans à l'heure actuelle (Bach 1968, De Koning 1969, Gatti 1968).

En 1972, le groupe de Seattle rapporte le traitement d'anémies aplastiques sévères par cette même technique et, en 1975, un article du même groupe rapporte l'obtention d'une rémission complète (CR) chez quelques patients greffés pour une leucémie aiguë en phase terminale (Thomas 1975). Par la suite, les applications de la greffe de moelle se sont progressivement étendues aux stades précoces des leucémies aiguës (Thomas 1979, Beutler 1979), à la leucémie myéloïde chronique et aux hémoglobinopathies (Thomas 1999), pour devenir de nos jours le traitement standard de nombreuses affections hématologiques malignes et non malignes.

D'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés depuis les années 70 :

- La mobilisation de cellules souches post-cyclophosphamide (Richman 1976) ;
- L'utilisation de la ciclosporine et du méthotrexate en prévention de la GVH (Storb 1986) ;
- La déplétion en cellules T du greffon (Prentice 1984) ;
- Le développement de cathéters à double voie permettant un accès veineux prolongé et confortable (Hickman 1979) ;
- L'utilisation de nouveaux conditionnements à base de cyclophosphamide et de busulfan pour éviter l'irradiation (Santos 1989) ;
- L'administration de ganciclovir pour prévenir et traiter le cytomegalovirus (Schmidt 1990) ;
- Les perfusions de lymphocytes du donneur (DLI) en cas de maladie lymphoproliférative et de rechute (Kolb 1990) ;
- Le typage HLA par biologie moléculaire ;
- La création de registres de donneurs (Kernan 1993) ;
- Le recours au sang de cordon ombilical (Gluckman 1989) ;
- L'utilisation des cellules souches périphériques tant pour les auto- que pour les allogreffes, supplantant rapidement la moelle osseuse comme source de greffon, au point d'amener une modification de la terminologie : la transplantation de moelle osseuse (BMT) s'appelle désormais transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) ;
- L'emploi de techniques dites "non myéloablatives" évitant la toxicité liée au conditionnement et élargissant les indications (Giralt 1997, Storb 2003).

### **III.A.2. Définition**

Une transplantation de cellules souches hématopoïétiques consiste à injecter les cellules souches d'un donneur à un receveur dans l'intention de remplacer le système hématopoïétique de celui-ci. La toxicité liée au traitement reste un des obstacles majeurs à l'élargissement des indications de la transplantation des cellules souches. La mortalité et la morbidité associées à la procédure expliquent que celle-ci fut réservée pendant plusieurs décennies aux patients jeunes ayant une pathologie sévère menaçant le pronostic vital (Gratwohl 2002). En effet, l'âge demeure un des facteurs déterminants influençant le pronostic vital des patients (Poplewell 2002).

Actuellement, la plupart des centres fixent une limite d'âge :

- allogreffes familiales : 55 à 60 ans
- allogreffes non apparentées : 50 à 55 ans
- enfants : pas d'âge minimum.

Seule l'arrivée des conditionnements (thérapie préparatoire dont un des buts est d'éliminer le système immunitaire de l'hôte avant la transplantation) a permis de modifier ce principe. La reconnaissance de l'effet «greffon contre leucémie» ou GVL ("graft-versus-leukemia") comme élément-clé dans la guérison des tumeurs hématologiques a entraîné le développement d'un nouveau concept : le conditionnement d'intensité diminuée, dans le seul but d'obtenir la prise du greffon et d'utiliser les propriétés anti-leucémiques de celui-ci pour éradiquer la maladie (Baron 2000, Feinstein 2001, Gratwohl 2002, Slavin 2001). Cette approche a élargi les indications à de nouvelles catégories de patients : les patients plus âgés et les patients souffrant de pathologies associées. Cette nouvelle technique appelée «greffe à conditionnement réduit» (reduced intensity conditioning, RIC), ou encore "minigreffe", a pris un essor considérable depuis trois ans (Gratwohl 2002, Bacigalupo 2002), passant de moins de 1% à 28% de toutes les allogreffes réalisées en Europe en 2002.

### **III.B. Les autogreffes**

#### **III.B.1. Historique**

L'histoire de l'autogreffe commence en 1955 avec la mise au point d'une technique de cryopréservation de la moelle osseuse (Barnes et Loutit 1955). Dans les années 1970, Appelbaum et coll. développèrent un modèle d'autogreffe chez le chien et définirent la dose minimale de moelle autologue nécessaire à l'obtention d'une récupération hématologique

satisfaisante (Appelbaum 1978). La première autogreffe de moelle chez l'homme remonte à 1977, chez un patient souffrant d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) en première rechute (Gorin 1977). La moelle osseuse qui avait été collectée en première rémission et stockée dans de l'azote liquide, avait été réinfusée après un régime de conditionnement myéloablateur et avait permis une prise de greffe rapide. De 1977 à 1983, lors des premiers pas de l'autogreffe, la moelle était collectée chez les patients souffrant d'une LMA en première rémission complète (CR1) et réinfusée en cas de rechute après un conditionnement myéloablateur classique. Ces premiers essais induisirent un taux important de 2<sup>ème</sup> rémission complète (CR2), mais presque tous les patients rechutèrent rapidement et l'autogreffe fut abandonnée dans les cas de leucémie en rechute (Dicke 1987).

L'autogreffe comprend soit l'autogreffe de moelle (ABMT), soit l'autogreffe de cellules souches périphériques (peripheral blood stem cells, PBSC), soit l'autogreffe combinée (moelle et cellules souches périphériques). Ces modalités ont pour objectif de permettre la récupération hématopoïétique après l'administration à un patient de doses myéloablantes et donc potentiellement létales de chimiothérapie et/ou d'irradiation dans le but d'éliminer une pathologie sous-jacente (Jassak 1994).

Grâce aux progrès réalisés, le nombre d'autogreffes s'est accru depuis quarante ans. L'amélioration la plus considérable consiste probablement en l'avènement des cellules souches périphériques (Cavins 1964) et leur mobilisation par le G-CSF (Damiani 1997), dont la supériorité en termes de rapidité de récupération hématopoïétique, de support transfusionnel, de durée d'hospitalisation et de coût, a été bien établie (Schmitz 1996). D'ailleurs, plusieurs équipes prônent aujourd'hui ce qui était inconcevable il n'y a encore que 10 ans, à savoir un traitement ambulatoire assurant une meilleure qualité de vie aux patients, apparemment sans risque accru (Blume 2000).

Néanmoins, la cause principale d'échec reste la rechute et la présence de cellules tumorales au sein du greffon. C'est pourquoi, de nombreux efforts se sont orientés vers les techniques de purge du greffon. Il en existe actuellement deux. Premièrement, la sélection négative, c'est-à-dire, l'éviction par des moyens immunologiques, physiques ou chimiques des cellules tumorales. Deuxièmement, la sélection positive, basée sur la présence d'antigènes, absents des cellules tumorales et présents à la surface des progéniteurs hématopoïétiques. L'impact clinique de ces techniques reste, encore aujourd'hui, controversé (Philip 1995).

Malgré l'évolution spectaculaire et l'avenir prometteur de l'autogreffe, il reste néanmoins des limites réfrénant l'enthousiasme :

- L'âge (limite fixée à 60-70 ans) ;
- La toxicité du conditionnement (<5% et même <2% actuellement) ;
- Les infections opportunistes ;
- La rechute ;
- Les tumeurs secondaires ;
- La qualité de vie ;
- Le coût ;
- La non prise de greffe.

### **III.B.2. Avantages et inconvénients**

Les avantages de l'autogreffe par rapport à l'allogreffe sont :

- 1) Faisabilité en l'absence de donneur compatible ;
- 2) Age limite plus élevé ;
- 3) Absence de mortalité par GVH ;
- 4) Nombre de complications infectieuses moindres.

Par contre, les inconvénients sont :

- 1) Perte de l'effet GVL ;
- 2) La contamination du greffon par des cellules tumorales ;
- 3) Difficulté de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants de moins de 10 kg.

## **III.C Les différentes sources de cellules souches hématopoïétiques**

### **III.C.1. Les cellules souches médullaires**

Historiquement, les cellules destinées aux allogreffes et aux autogreffes étaient collectées sous anesthésie générale au niveau du bassin des donneurs. La découverte de progéniteurs circulants, leur mobilisation par le G-CSF (Schmitz 1996) et l'exemple des autogreffes où les cellules souches du sang périphérique ont remplacé les cellules médullaires depuis les années 1990, en raison de la récupération hématologique plus rapide et de la facilité de collecte, ont progressivement amené l'idée de pouvoir exploiter les cellules souches du sang périphérique dans les allogreffes (Korbling 1996).

### III.C.2. Les cellules souches du sang périphérique

L'essor de l'autogreffe s'explique par la découverte qu'il était possible de mobiliser les cellules souches du compartiment médullaire vers le sang périphérique, grâce à de hautes doses de cyclophosphamide ou d'autres agents de chimiothérapie, et d'en accroître le nombre, grâce à des cytokines telles le G-CSF. Elles sont ensuite facilement collectées par cytophérèse. L'autogreffe de cellules souches du sang périphérique a bien démontré sa supériorité, à tel point que 97% des autogreffes sont maintenant réalisées à partir de cette source de cellules.

L'utilisation des cellules souches du sang périphérique dans les greffes allogéniques a longtemps été tempérée par trois considérations principales. D'abord, il existe la possibilité théorique que l'utilisation de G-CSF chez des donneurs sains soit associée à des effets indésirables à court et à long terme chez 3% à 7% d'entre eux (Fauser 2000). Ensuite, les collectes de cellules souches contiennent 10 fois plus de lymphocytes T que les collectes médullaires, amenant potentiellement un risque accru de GVH (Champlin 2000). Enfin, il n'était pas certain que le sang périphérique contienne les cellules pluripotentes requises pour une prise de greffe durable (Couban 2002).

Cependant, avec le temps, l'utilisation des cellules souches a permis de démontrer une récupération de la lignée blanche et plaquettaire plus rapide (Mahmoud 1999). En ce qui concerne la GVH aiguë, la plupart des études ne démontrent pas d'augmentation de celle-ci dans les allogreffes de PBSC (Couban 2002). Ce résultat potentiellement surprenant peut être expliqué à l'heure actuelle de deux manières. Premièrement, l'utilisation du G-CSF active les lymphocytes T en Th2 (secrétant de l'IL-4 et de l'IL-10) et non pas en Th1 (secrétant de l'IL-2 et du gamma-interféron), promoteurs de la GVH aiguë. L'autre théorie est la notion d'une dose plateau de lymphocytes T nécessaire à l'induction d'une GVH aiguë, ce qui impliquerait qu'un apport supplémentaire de lymphocytes T ne serait pas corrélé à un accroissement du risque de GVH aiguë (Vigoro 1998). Néanmoins, toutes les études ne sont pas unanimes à ce sujet (Schmitz 2002). Par contre, elles le sont presque toutes pour souligner l'incidence accrue de GVH chronique (Champlin 2000, Couban 2002, Schmitz 2002).

Enfin, certaines études ont démontré une réduction du risque de rechute dans les greffes de PBSC par rapport aux greffes de moelle (Champlin 2000). Vu la récupération hématopoïétique plus rapide (entraînant moins de mortalité liée au transplant), une hospitalisation plus courte, un coût moindre, les résultats comparables en termes de GVH

aiguë et le risque diminué de rechute pour certaines pathologies, les cellules souches du sang périphérique sont de plus en plus utilisées en lieu et place des cellules médullaires pour réaliser des transplants allogéniques même si cela se traduit par un risque accru de GVH chronique. Elles permettent par ailleurs la manipulation plus aisée du greffon sans perdre trop de cellules hématopoïétiques et ceci avec l'objectif à terme de pouvoir moduler les effets de la GVH et de la GVL.

### **III.C.3. Le sang de cordon**

Seul un faible pourcentage d'allogreffes est réalisé à l'heure actuelle à partir de cette source de cellules (2% en 2002, selon l'EBMT).

Les avantages de ce type de greffe sont : une identification rapide d'un donneur potentiel grâce aux banques de données (puisque seulement un tiers des patients disposent d'un donneur familial HLA-identique), la disponibilité immédiate des cellules congelées, le très faible risque de transmission d'une infection au receveur, l'absence de risque pour le donneur ainsi qu'une tolérance immunologique meilleure, autorisant plus de disparités au niveau de la compatibilité HLA.

L'inconvénient principal est le faible nombre de cellules progénitrices présentes, entraînant une récupération retardée des neutrophiles et des plaquettes et un risque supérieur de rejet en comparaison avec les allogreffes de moelle standard. De plus, les perfusions de lymphocytes du donneur (DLI) ou le recours à un autre don sont impossibles. L'aspect éthique de l'appartenance des cellules lorsque le donneur atteint l'âge adulte se pose également (Benito 2004).

Si une des craintes consistait en une perte de l'effet GVL, cela ne s'est pas vérifié puisque les taux de survie sans événement et de rechute sont tout à fait comparables à ceux des allogreffes médullaires (Barker 2001). Par contre, la fréquence et la sévérité de la GVH dans les greffes de sang de cordon sont moindres.

### **III.D. Les donneurs de cellules souches hématopoïétiques**

Les greffes sont réalisées à partir d'un donneur familial qu'il soit jumeau identique, frère ou sœur, enfant ou un parent (greffe haplo-identique) ou autre membre de la famille (cousin...). On parle de greffe non apparentée lorsque le donneur provient d'un registre de donneurs de cellules souches hématopoïétiques.

### **III.E. La maladie du greffon contre l'hôte et la compatibilité entre le donneur et le receveur**

#### **III.E.1 La maladie du greffon**

En cas de transplantation d'organe solide, le greffon contient un faible nombre de cellules immunocompétentes, et le système immunitaire persistant est celui du receveur. Par conséquent, après une transplantation d'organe solide, les réactions immunologiques s'opèrent principalement dans le sens «hôte versus greffon» (HVG) et il peut en résulter un rejet du greffon. Afin de prévenir cette complication grave des transplantations d'organe, une immunosuppression à vie est nécessaire. Dans le cas des transplantations de cellules souches hématopoïétiques, le greffon contient un très grand nombre de cellules immunocompétentes. Le système immunitaire de l'hôte (s'il est fonctionnel) doit être éliminé par une thérapie préparatoire, appelée conditionnement, avant la transplantation. Après un stade temporaire d'immunodéficience sévère, les fonctions immunologiques du receveur sont progressivement restaurées (reconstitution immune). Comme certaines cellules immunocompétentes du receveur peuvent survivre malgré le conditionnement, des réactions immunes dans la direction de la HVG peuvent provoquer un rejet du greffon. Cependant, en raison du conditionnement administré, les réactions immunes se font principalement dans le sens «greffon contre hôte» (GVH). Cette réaction de GVH peut causer des lésions spécifiques chez le receveur appelée maladie du greffon contre l'hôte, mais peut également exercer un effet protecteur contre les rechutes chez les patients traités pour cancer, effet bénéfique appelé «greffon contre leucémie» (GVL). Une immunosuppression est nécessaire jusqu'à ce qu'un état de tolérance immunologique soit finalement atteint (en général après un an). La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) se subdivise en GVH aiguë (aGVH) (avant le jour 100 de la greffe) et chronique (cGVH) (après le jour 100) (Cutler 2001).

La GVH est une des complications les plus sérieuses et les plus fréquentes après transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (Lee 2002). En effet, la GVH aiguë modérée à sévère se développe chez 20 à 50% des receveurs d'une allogreffe familiale HLA-identique. Dix à 20% des patients vont décéder directement des suites de cette complication ou de son traitement (Martino 1999). La GVH aiguë résulte d'interactions complexes entre les cellules T du donneur et les organes du receveur (Cutler 2001). Dans son expression aiguë, elle peut toucher avec une intensité variable (gradée de 1 à 4) (Glucksberg 1974) principalement la peau, le foie et le tube digestif. Les manifestations les plus fréquentes sont les éruptions cutanées, les nausées et vomissements, la diarrhée ainsi que la cholestase (Weisdorf 2003).

Tableau 3.1. Gradation des GVH aigus

a) stade spécifique à chaque organe

Stade	Peau (rash maculo-papuleux)	Foie (bilirubine)	Tube digestif (diarrhée)
1	<25% surface	20-30 mg/l	500-1000 ml/j
2	25-50% surface	30-60 mg/l	1000-1500 ml/j
3	>50% surface	60-150 mg/l	>1500 ml/j
4	Erythrodermie Bulles/desquamation	>150 mg/l	Douleurs +++ Iléus

b) grade clinique global

Grade	Peau	Foie	Tube digestif	Performance
1	1-2	0	0	Normale
2	1-3	1	1	Diminuée
3	2-3	2-3	2-3	Fort diminuée
4	2-4	2-4	2-4	Grabataire

Dans la GVH chronique (cGVH), les mêmes organes peuvent être atteints avec d'autres manifestations (oculaires, articulaires, ...) pouvant imiter des pathologies auto-immunes. L'incidence de cGVH oscille entre 30% et 80% des patients subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Lee 2002). Bien que la cGVH puisse avoir un effet contre la maladie (GVL), il s'agit d'une cause majeure de décès en dehors de la rechute. Cette mortalité est attribuable principalement d'une part aux complications infectieuses et d'autre part aux défaillances organiques (Akpek 2003). La classification, établie par Shulman en 1980 (Shulman 1980) comprend les patients qui ne nécessitent pas de traitement (cGVH limitée) (atteinte localisée de la peau et/ou du foie) et ceux qui le nécessitent (cGVH extensive) (atteinte cutanée diffuse ou bien localisée en association avec l'implication d'autres organes tels que l'oeil, la muqueuse orale, le foie ...). Le taux des plaquettes  $\leq 100000/\text{mm}^3$ , le type progressif (passage d'aGVH en cGVH) et la GVH extensive cutanée sont des éléments péjoratifs en termes de survie (Akpek 2003).

L'immunosuppression systémique est la base de la prévention et du traitement de la GVH. Néanmoins, la frontière est ténue entre le contrôle de la GVH et l'accroissement de la susceptibilité aux infections et du risque de rechute par perte de l'effet GVL (Lee 2002). Les médicaments les plus souvent utilisés à cet effet sont, de manière classique, la ciclosporine ou le tacrolimus (FK 506), en association ou non avec le méthotrexate. Plus récemment, le mycophénolate mofetil est surtout utilisé dans le cadre des «minigreffe». L'ATG a également été utilisé surtout pour les greffes non apparentées.

Parallèlement, beaucoup d'efforts et d'espoirs ont été placés dans les techniques de manipulation du greffon (déplétion en lymphocytes T totale ou partielle), surtout depuis l'avènement des cellules souches du sang périphérique comme source de greffe puisqu'elles amènent une incidence accrue de cGVH en raison d'un apport important de lymphocytes T.

La déplétion T du greffon est une méthode efficace de prévention de la GVH sévère (Marmont 1991, Barge 2001) mais elle est associée à des risques accrus de rejet, de rechute et d'infection en raison d'une reconstitution immune retardée (Ringden 1999, Kato 2000). Des perfusions préventives de lymphocytes du donneur (DLI) ont été proposées pour contrecarrer ce problème et semblent, effectivement, diminuer le nombre d'infections et de rechutes mais peuvent malheureusement aussi provoquer de la GVH. Cette déplétion T peut être effective soit de façon directe (par exemple par anticorps monoclonaux) soit de façon indirecte par sélection positive des cellules souches par des anticorps anti-CD 34 ou anti-CD 133; ces derniers permettant de purifier une population un peu plus primitive de cellules souches et progénitrices.

### **III.E.2. La compatibilité entre le donneur et le receveur.**

La GVH, complication potentiellement létale des transplantations de cellules souches hématopoïétiques, survient lorsque le donneur et le receveur ne sont pas suffisamment «histocompatibles» (Sasazuki 1998, Petersdorf 1998). Les différences antigéniques entre membres de la même espèce sont appelées «alloantigènes». Les gènes codant pour les antigènes associés au rejet ou à l'acceptation des allogreffes sont localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC). Chez l'homme, le MHC est localisé sur le bras court du chromosome 6 (6p) et est appelé le système HLA (Human leucocyte antigens). Le MHC code pour de nombreux gènes et l'identification et l'importance fonctionnelle des produits de ces gènes est en évolution constante.

Pour des raisons génétiques et fonctionnelles, les antigènes d'histocompatibilité sont classés en antigènes majeurs et mineurs. Classiquement, les molécules de la classe I du MHC comprenant le HLA A, B et C sont identifiées sérologiquement alors que les antigènes de la classe II (HLA-D DRB1/3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1) le sont par sérologie ou biologie moléculaire. Certains antiséras détectent des antigènes HLA «publics ou étendus», alors que des antiséras plus spécifiques peuvent subdiviser ces antigènes publics en deux ou plus d'antigènes (antigènes splits ou privés). Par exemple, les deux antigènes splits de

l'antigène public HLA-B40 sont appelés HLA-B60 et HLA-B61 et seront exprimés HLA 60(40) et HLA 61(40).

Ces gènes hautement polymorphiques jouent un rôle central dans la présentation d'antigène au lymphocyte T. Dans le génome humain, la région HLA est la plus polymorphique. En effet, un gène peut coder pour des produits de gènes différents (phénotype). Les variants de ces gènes sont appelés allèles. Différents allèles sont définis par des séquences de nucléotides différentes. La liste des allèles de la classe HLA I et II (WHO Nomenclature Committee for Factors of HLA System) (Bodmer 1999) inclut un nombre total de 1935 allèles (chiffre octobre 2004). La plupart des allèles HLA surviennent dans chaque groupe ethnique, mais la fréquence d'un allèle peut varier considérablement entre les Caucasiens, Orientaux, Noirs, Asiatiques et Hispaniques.

Ce fait est important pour la recherche de donneurs non apparentés, puisque la vaste majorité des donneurs de cellules souches hématopoïétiques est d'origine caucasienne. (Kollman 2004). La transmission des antigènes HLA se fait sous un mode Mendélien. En effet, les gènes diploïdes codant pour les antigènes HLA de la classe I et II sont exprimés de manière codominante sur la surface des cellules. Chaque cellule porte un antigène HLA-A, -B, -C, -DR,-DQ, et DP provenant du père et un antigène provenant de la mère. Cette combinaison des molécules HLA est appelée le phénotype HLA de chaque individu. Les allèles HLA de la classe I et de la classe II sont transmis en bloc formant l'haplotype HLA. Chaque individu hérite d'un des deux haplotypes de chaque parent pour former le génotype HLA. La chance d'identité HLA entre deux frères ou sœurs est donc de 1 sur 4.

La définition d'un mismatch majeur dans la classe I est une différence antigénique d'un antigène public entre un HLA-A ou HLA-B entre le donneur et le receveur, défini par sérologie (par ex : B7 vs B16). Par opposition, un mismatch mineur de la classe HLA I est une différence sérologique split HLA-A ou HLA-B (par ex : B38 (16) vs B39 (16)) ou une différence des allèles HLA-A ou HLA-B très proches et qui ne peut être identifiée que par biologie moléculaire.

### **III.F. Les indications de la transplantation de cellules hématopoïétiques**

En 2002, 97% des autogreffes et 62% des allogreffes ont été réalisées à partir des cellules souches du sang périphérique. Selon les données de l'EBMT, la proportion entre autogreffes et allogreffes est de respectivement 2/3 versus 1/3.

En Europe, en 2002, les principales indications étaient :

- Les lymphomes et myélomes (53%), dont 92% en autologue ;
- Les leucémies (32%), dont 76% en allogénique;
- Les tumeurs solides (9%), dont 92% en autologue;
- Les maladies non tumorales, principalement les anémies aplastiques, les maladies génétiques, les maladies auto-immunes (4%), dont 92% en allogreffe.

L'EBMT a défini en 2002 les indications de la transplantation médullaire en fonction de la pathologie de départ. Celles-ci sont indiquées comme suit dans le Tableau 3.2. (Urbano-Ispizua 2002) :

**R** : Indications routinières pour lesquelles les résultats après greffe sont comparables ou supérieurs à ceux obtenus par d'autres approches.

**EC** : Indications en cours d'évaluation clinique pour lesquelles la valeur de la transplantation n'est pas encore établie.

**D** : Indications en développement pour lesquelles il existe peu d'expérience avec ce type de greffe.

**NR** : Indications non recommandées.

Liste des abréviations du tableau :

AR : anémie réfractaire

AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes

AREBt : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

CR1 : 1<sup>ère</sup> rémission complète

CR2 : 2<sup>e</sup> rémission complète

CR3 : 3<sup>e</sup> rémission complète

HK : maladie de Hodgkin

HR : à haut risque

LLA : leucémie lymphoblastique aiguë

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LMA : leucémie myéloblastique aiguë

LMC : leucémie myéloïde chronique

LNH : lymphome non hodgkinien

M3 : leucémie myéloblastique aiguë de type 3 (promyélocytaire) selon la classification FAB

MM : myélome multiple

SLMA : LMA secondaire

Tableau 3.2. Classification des indications de transplantation chez l'adulte en 2001

MALADIE	STADE	ALLO		AUTO	
		FAMILIALE	NON APPARENTEE		
<b>LMA</b>	CR1, CR2	R	EC	R	
	CR3, rechute débutante	R	EC	EC	
	M3 rechute moléculaire	R	EC	NR	
	M3 2 <sup>e</sup> RC	R	EC	R	
	rechute ou réfractaire	EC	NR	NR	
<b>LLA</b>	CR1 (HR), CR2, rechute débutante	R	R	EC	
	rechute ou réfractaire	EC	NR	NR	
<b>LMC</b>	phase chronique	R	R	EC	
	phase accélérée	R	R	NR	
	phase blastique	D	NR	NR	
<b>Syndrome myéloprolifératif (non LMC)</b>		EC	D	D	
<b>Syndrome myélo-dysplasique</b>	AR, AREB,	R	R	EC	
	AREB-t, sLMA en CR1/2	R	EC	EC	
<b>LLC</b>		R	D	EC	
<b>LNH grade élevé et intermédiaire</b>	CR1, rechute sensible, CR2	NR	NR	R	
	CR3	EC	EC	R	
	Réfractaire	EC	NR	NR	
	<b>faible grade</b>	NR	NR	EC	
	rechute, CR2, CR3	EC	D	R	
<b>HK</b>	CR1, rechute sensible, CR2	NR	NR	EC	
	CR3	EC	NR	R	
	réfractaire	EC	NR	EC	
<b>MM</b>		EC	D	R	
<b>Amyloïdose (AL)</b>		D	NR	D	
<b>Anémie aplastique</b>	< 45 ans	R	D	NR	
<b>Tumeur solide</b>	. sein	adjuvant et inflammatoire	NR	NR	EC
		métastatique sensible	D	NR	EC
	. testicule	rechute sensible	NR	NR	R
		réfractaire	NR	NR	EC
	. ovaire		NR	NR	EC
	. gliome	post-chirurgie	NR	NR	D
. hypernéphrome	métastatique	D	NR	NR	
<b>Maladie auto-immune</b>		-	-	D	

### **III.G. Les transplantations de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant**

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant a des aspects très différents de celle de l'adulte.

En effet, le pronostic des enfants avec cancer (en particulier pour les leucémies) est meilleur que celui des adultes. L'enfant a un organisme en croissance et une longue espérance de vie.

De plus, les effets secondaires tels que le retard de croissance ou la stérilité ont un impact complètement différent de chez les adultes. C'est la raison pour laquelle un groupe de travail pédiatrique au sein de l'EBMT fut créé en 1996 afin d'établir des critères et standards pour les transplantations chez les enfants.

#### **III.G.1. Les indications de transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant**

Liste des abréviations du tableau :

AR : anémie réfractaire

AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes

AREB-t : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

CR1 : 1<sup>ère</sup> rémission complète

CR2 : 2<sup>e</sup> rémission complète

CR3 : 3<sup>e</sup> rémission complète

HK : maladie de Hodgkin

HR : à haut risque

LLA : leucémie lymphoblastique aiguë

LMA : leucémie myéloblastique aiguë

LMC : leucémie myéloïde chronique

LNH : lymphome non hodgkinien

SLMA : LMA secondaire

Tableau 3.3. Classification des indications de transplantation chez l'enfant en 2001

MALADIE	STADE	ALLO		AUTO
		FAMILIALE	NON APPARENTEE	
LMA	CR1 (faible risque)	NR	NR	NR
	CR1 (haut risque)	R	NR	R
	CR2	R	R	R
LLA	CR1 (faible risque)	NR	NR	NR
	CR1 (haut risque)	EC	EC	NR
	CR2	R	R	EC
	>CR2	R	R	EC
LMC	phase chronique	R	R	EC
	phase avancée	R	R	NR
Syndrome myélodysplasique		R	R	NR
Immunodéficience		R	R	-
LNH	CR1 (faible risque)	NR	NR	NR
	CR2 (haut risque)	EC	EC	EC
	CR2	R	R	EC
HK	CR1	NR	NR	NR
	1ère rechute, CR 2	EC	D	R
Thalassémie		R	D	-
Anémie falciforme		R	D	-
Anémie aplastique		R	EC	-
Blackfan-Diamond		R	EC	-
Maladie métabolique		EC	EC	-
Tumeur solide	Cellules germinales	NR	NR	EC
	Sarcome d' Ewing	NR	NR	EC
	Sarcome des tissus mous	D	D	EC
	Neuroblastome	NR	NR	EC
	Tumeur de Wilms	NR	NR	D
	Ostéosarcome	NR	NR	EC
	Tumeurs cérébrales			
Maladie auto-immune		NR	NR	D

### **III.G.2. Les pathologies pédiatriques et transplantation de cellules souches hématopoïétiques**

#### **1. LMA de l'enfant**

La greffe allogénique ou autologue en CR1, a considérablement amélioré la survie des enfants avec LMA (Lowenberg 1999). La cytogénétique des LMA est le facteur pronostic le plus important (Martinez-Climent 1995, Grimwade 1998, Wheatley 1999). Les patients avec une translocation (8 ; 21) et une inversion (16) ont un meilleur pronostic, alors que ceux avec une monosomie 5 et 7 et des anomalies complexes ont un pronostic défavorable. Par contre, les patients avec un caryotype normal ont un pronostic intermédiaire (Keating 1988).

Dans certains groupes (SWOG/ECOG, MRC), les patients avec cytogénétique favorable ne seront pas transplantés en CR1, même s'ils ont un donneur familial HLA identique.

L'autogreffe a été employée largement chez les patients avec LMA ayant obtenu une CR1 (Gorin 1998) et n'ayant pas de donneur familial compatible (Stevens 1998, Ravindranath 1996, Amadori 1993, Woods 2001). Seule une étude (Stevens 1998) parmi 4 études pédiatriques a montré un avantage pour l'autogreffe. Ces observations ont anéanti l'enthousiasme initial pour les transplantations autologues chez les enfants avec LMA en CR1.

L'option de la greffe non apparentée joue un rôle, principalement, dans le traitement des enfants présentant une rechute de LMA (Balduzzi 1995, Sierra 2000, Chown 1997, Davies 1997).

#### **2. LLA de l'enfant**

Contrairement aux LMA de l'enfant, les indications de greffe familiale en première rémission sont réservées uniquement aux enfants avec une LLA de risque élevé (environ 10% des LLA) à savoir :

- les patients porteurs d'une t (9 ; 22)/ BCR/ABL
- les patients porteurs d'une t (4 ; 11)/ MLL-AF4
- les patients avec un 11q23/ réarrangement MLL
- les patients avec une hypodiploïdie
- les patients réfractaires à l'induction (rémission non obtenue au jour 35, même si uniquement maladie résiduelle (MDR) positive).

La majorité des enfants avec LLA seront donc candidats à la transplantation uniquement en cas de rechute sauf si la rechute survient après une première rémission de longue durée (plus de 36 mois). Les greffes à partir de donneurs non apparentés réalisées chez des enfants ont montré des résultats fort semblables aux greffes familiales (<http://www.ibmtr.org>). Le rôle de l'autogreffe dans les LLA reste largement non défini.

### **3. LMC de l'enfant**

Comme chez l'adulte, la transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques est la seule thérapie curative (Goldman 1986). Cependant avec l'introduction de nouveaux traitements potentiellement très efficaces tel que les inhibiteurs des tyrosine kinases dont l'imatinib mesylate (STI-571) (Drucker 1996), l'évaluation du risque/bénéfice de la greffe allogénique devient difficile.

Peu d'études pédiatriques ont spécifiquement analysé l'évolution des enfants (Dini 1996, Gamis 1993, Balduzzi 1995). Le registre de travail des leucémies chroniques et le groupe de travail pédiatrique «Paediatric and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow» (Cwynarski 2003) a cependant montré que les résultats sont comparables à ceux obtenus chez les adultes. A l'heure actuelle, plusieurs questions subsistent et des études complémentaires sont à réaliser dans ce groupe d'âge. Le rôle des inhibiteurs des tyrosine kinases tels que l'imatinib, doit être défini chez l'enfant comme chez l'adulte (Drucker 2001). Bien que l'imatinib puisse être considéré en première ligne à cause de son absence de risques immédiats (contrairement aux greffes non apparentées), il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'évidence que l'imatinib puissent guérir les enfants avec LMC.

### **4. SMD de l'enfant**

Les anomalies cytogénétiques sont fréquentes chez les enfants avec un syndrome myélodysplasique (Novitzky 2000). En général, la monosomie 7 et 7q- sont les anomalies les plus fréquentes (Barnard 1996).

Dans la classification FAB, les sous-types de SMD les plus fréquents chez l'enfant sont les AREB et AREB-t, tandis que les AR et ARS sont rares (Harris 1999). Une approche pédiatrique de cette classification a été récemment créée (Hasle 2003). Le seul traitement prouvé efficace pour les SMD de l'enfant est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques avec un taux de survie sans maladie de l'ordre de 55 à 60% pour les greffes familiales (Appelbaum 1998, Locatelli 1996) alors que les greffes non

apparentées ont un taux élevé de mortalité par complication liée à la transplantation (Deeg 2002, Castro-Malaspina 2002).

### **5. Immunodéficience chez l'enfant**

La transplantation de cellules hématopoïétiques s'est imposée comme traitement de choix pour guérir les enfants atteints de déficits immunitaires sévères (SCID) quoique la thérapie génique puisse dans le futur devenir une alternative à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (Fischer 2002). L'EBMT rapporte (Antoine 2003) chez les patients avec SCID, une meilleure survie à 3 ans avec une greffe fonctionnelle, après une transplantation HLA identique qu'après une transplantation mismatch (77% vs 54% ;  $p=0.002$ ).

Les transplantations précoces ont une probabilité de succès supérieure à 90%. Grâce aux techniques de dépistage prénatal et de phénotypage HLA, ces transplantations sont réalisées avant toute infection, parfois dans les 2 premières semaines de vie.

### **6. Lymphome de l'enfant**

L'absence de rémission complète avec la chimiothérapie intensive similaire à celle des leucémies lymphoblastiques aiguës de l'enfant (Patte 2001, Reiter 1999) ou une rechute d'un lymphome non hodgkinien (LNH) sont toujours très péjoratives. La sensibilité d'une rechute d'un LNH à la chimiothérapie et à la radiothérapie justifie l'approche avec des doses massives de chimiothérapie et infusion de cellules souches autologues ou allogéniques. Les patients avec une rechute sensible à la chimiothérapie ont un meilleur pronostic que ceux présentant une rechute résistante (Ladenstein 1997).

Chez l'enfant avec maladie de Hodgkin, les transplantations de moelle autologue et allogénique sont actuellement en investigation et les expériences centrées sur les enfants sont limitées (Baker 1999, Williams 1993, Verdeguer 2000).

### **7. Thalassémie chez l'enfant**

Bien que des progrès soient réalisés dans le traitement conservateur des thalassémies, la transplantation familiale de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif (Lucarelli 2002). Pour les enfants greffés précocement avec un donneur familial, la probabilité de survie et de survie sans maladie est respectivement de 93% et de 91% avec un risque de rejet de 2 % et de mortalité non liée au rejet de 8 % (Giardini 1999, Lucarelli 1996).

Les résultats des greffes non apparentées sont prometteurs (La Nasa 2002).

De plus, l'Eurocord (registre européen de greffes de sang de cordon) obtient des résultats pour les greffes de sang de cordon comparables aux transplantations médullaires et va encourager l'emploi de sang de cordon pour les patients pédiatriques (Locatelli 2004). Des transplantations avec sang de cordon non apparenté commencent à être réalisées (Tan 2004) même avant toute transfusion sanguine (Hall 2004) chez des patients détectés par un dépistage néonatal des hémoglobinopathies.

Les mini-greffes dans les hémoglobinopathies se sont soldées par une incidence élevée de rejet (Lannone 2003).

Enfin, malgré des résultats prometteurs de la thérapie génique dans les modèles animaux pour les hémoglobinopathies (Rivella 2003), la transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques reste actuellement l'option thérapeutique de choix pour guérir une thalassémie.

## **8. Drépanocytose chez l'enfant**

La transplantation de cellules hématopoïétiques est le seul traitement curatif des anémies falciformes (Walters 1996). Les critères d'éligibilité habituellement reconnus pour une transplantation sont les suivants (Walters 1996) :

- Anémie falciforme (SS, SC, S- $\beta$ -thalassémie)
- Donneur familial HLA identique
- Un ou plusieurs des points suivants : accident vasculaire cérébral durant plus de 24 heures, syndrome thoracique, > 2 crises vaso-occlusives par an, priapisme, anomalie neuropsychologique ou imagerie cérébrale anormale, maladie pulmonaire, néphropathie, rétinopathie, ostéonécrose, alloimmunisation érythrocytaire.

La probabilité de survie avec une transplantation familiale est de 94% et la probabilité de survie sans maladie est de 84% à 5 ans. La mortalité liée à la greffe est de 6% et le taux de rejet de 10% (Walters 2000). Les résultats sont meilleurs chez les jeunes enfants greffés précocement, à partir d'un donneur familial, avant la survenue de complications, avec une survie de 100% et une survie sans maladie de 93% (Vermylen 1998).

## 9. Anémie aplastique chez l'enfant

La transplantation de moelle est un traitement très efficace pour l'anémie aplastique. La probabilité de survie à 5 ans dépend de l'âge. Elle est de 75 % pour les enfants âgés de moins de 20 ans, de 68 % pour les patients âgés de 21 à 39 ans et de 35 % pour les patients âgés de plus de 40 ans (Horowitz 2000). L'âge du patient, la durée de l'aplasie avant la transplantation (et non la sévérité de l'aplasie), l'histoire transfusionnelle et le statut clinique affecte la probabilité de survie.

Généralement les résultats des transplantations non apparentées sont moins encourageants que les résultats des greffes familiales (Deeg 1999, Deeg 2001, Kojima 2002). L'EBMT rapporte une survie à 5 ans de 37 % pour les greffes réalisées à partir d'un donneur alternatif versus 66 % pour les donneurs de la fratrie HLA identique (Bacigalupo 2000).

## 10. Tumeur solide chez l'enfant

Seul le neuroblastome est une indication qui ait été explorée de façon randomisée par le CCSG (Matthay 1999). Pour les autres tumeurs solides de l'enfant, il y a peu d'évidence scientifique de bénéfice de la mégathérapie (chimiothérapie à haute dose, suivie par une infusion de cellules souches hématopoïétiques) (MGT) sur la thérapie conventionnelle.

En 2003, le registre de l'EBMT (Ladenstein 2003) concernant les tumeurs solides pédiatriques traitées par MGT a été une source d'informations importantes puisqu'il reflète l'expérience acquise grâce à plus de 6000 transplantations chez les enfants de moins de 18 ans, dans 32 pays européens.

Nous pouvons retenir de ce registre que :

⇒ Le statut de la réponse de la tumeur aux premières lignes de traitement a une influence cruciale sur les résultats des transplantations. Dans la plupart des tumeurs solides à haut risque, ce sont les patients avec une bonne réponse (CR, VPR, PR) ainsi que les patients avec une rechute sensible (SR) qui sont des candidats à une transplantation, tandis que les patients avec une maladie stable ou une réponse mineure (<50%) sont des indications discutables. Tout patient avec une progression ou ayant une rechute résistante a une courte espérance de vie, même s'il est transplanté. Il ne devrait donc pas être éligible pour cette procédure.

⇒ Les patients greffés en première ligne de traitement vont significativement mieux que les patients transplantés après une rechute. Si des critères définissant les patients à haut risque dès le diagnostic ou durant la phase précoce du traitement (par ex : mauvaise réponse histologique) sont bien établis, la transplantation devrait être réalisée en première intention. Cependant, pour plusieurs types de tumeurs pédiatriques, l'avantage potentiel de la transplantation sur le traitement conventionnel doit encore être démontré par des études randomisées.

### **III.H. Procédures européennes d'accréditation**

La transplantation de cellules hématopoïétiques est une technologie coûteuse, le coût d'une allogreffe sans complication étant estimé à 75.000 euros. Il s'agit d'une procédure qui évolue constamment. Il devenait donc nécessaire d'assurer les autorités en charge de la santé et le public de la qualité des technologies et des procédures utilisées (Gratwohl 2002, 2004).

Afin de promouvoir et de vérifier ces standards de qualité, un programme d'accréditation des centres de transplantation officiellement reconnu a été créé en Europe en 1999 sur base des critères d'accréditation américains FAHCT (Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy). Ce processus d'accréditation européen JACIE (Joint Accreditation Committee of ISHAGE-Europe and EBMT) poursuit le double objectif d'auto-évaluation et d'accréditation dans le domaine de la thérapie cellulaire hématopoïétique. Les documents sont basés sur ceux du FAHCT.

Trois domaines sont couverts par les documents JACIE :

- Les centres de transplantations ;
- Les donneurs et les collectes de cellules (moelle, PBSC, et sang de cordon) ;
- Les manipulations des cellules et le stockage des cellules.

Les objectifs majeurs de JACIE sont de promouvoir la qualité des soins et des laboratoires impliqués dans ce domaine. Un développement continu est exigé en raison des changements constants. Le bureau de JACIE pour l'Europe comprend des représentants de l'EBMT et de l'ISHAGE ; il travaille étroitement avec FACHT. Les formations d'inspecteurs et les inspections ont débuté en 2001.

Ce processus d'accréditation est très lourd. Il comprend plusieurs étapes :

1. Enregistrement et paiement des redevances ;
2. Vérification des critères d'accréditation cités dans la liste de contrôle ;
3. Si le centre est éligible pour une inspection, une visite est programmée ;
4. Documentation à fournir (CV de tous les membres de l'équipe, procédures opérationnelles standards, plan de gestion de la qualité et tous les protocoles) ;
5. Inspection du centre ;
6. Rapport de la visite à la centrale JACIE (Barcelone) ;
7. Résultats : soit obtention d'un crédit d'accréditation pour 3 ans, soit déficiences mineures (à corriger sans repasser une nouvelle inspection), soit déficiences majeures, soit échec. La préparation finale de l'accréditation demande énormément de temps en particulier pour la documentation et la préparation des protocoles standards.

Le groupe de travail pédiatrique de l'EBMT souhaite créer des standards pour les greffes pédiatriques, et ces exigences seraient incorporées au manuel JACIE.

Cependant, l'accréditation actuelle n'est basée que sur le niveau d'activité et le rapport des données minimales de greffes. L'accréditation, pour l'instant, revêt un caractère volontaire, qui cependant deviendra obligatoire dans un futur proche.

On estime actuellement que plus de 40.000 transplantations de cellules hématopoïétiques sont réalisées chaque année dans le monde. Ce nombre augmenterait de 10 à 20 % par an (Lennard 2000).

Cette augmentation peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- L'efficacité de la procédure a été démontrée pour de nombreuses maladies et est prometteuse pour d'autres maladies ;
- Le nombre de donneurs disponibles s'accroît chaque année ;
- Des progrès ont été réalisés dans les procédures de collecte des cellules hématopoïétiques ;
- Les stratégies de transplantation et de traitement de support ont été améliorées ;
- La mortalité et la morbidité liées à la transplantation ont été réduites.

L'origine des donneurs se modifie : alors que le donneur principal était auparavant soit un frère soit une sœur avec des caractéristiques HLA identiques, de plus en plus de transplantations sont maintenant réalisées à partir de donneurs non apparentés compatibles. L'obstacle que constituait auparavant la disponibilité de ce type de donneurs tend maintenant à disparaître grâce au nombre accru de donneurs de moelle ou de cellules souches périphériques et grâce à la plus grande disponibilité de prélèvements de sang de cordon. La distribution des moelles, cellules souches et sangs de cordon au niveau mondial est en croissance continue. Elle est coordonnée par le BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide), registre international de donneurs qui compte maintenant 9,32 millions de donneurs potentiels dans le monde (chiffre de novembre 2004). Le BMDW comprend actuellement 54 registres de donneurs de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques provenant de 40 pays, et 37 registres de sang de cordon provenant de 21 pays. En novembre 2004, parmi les 9.46 millions de donneurs recensés, 6.18 millions ont été typés en HLA ABDR, 2.35 millions en DNA classe II et 1.55 million en DNA classe I (source : [www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)).

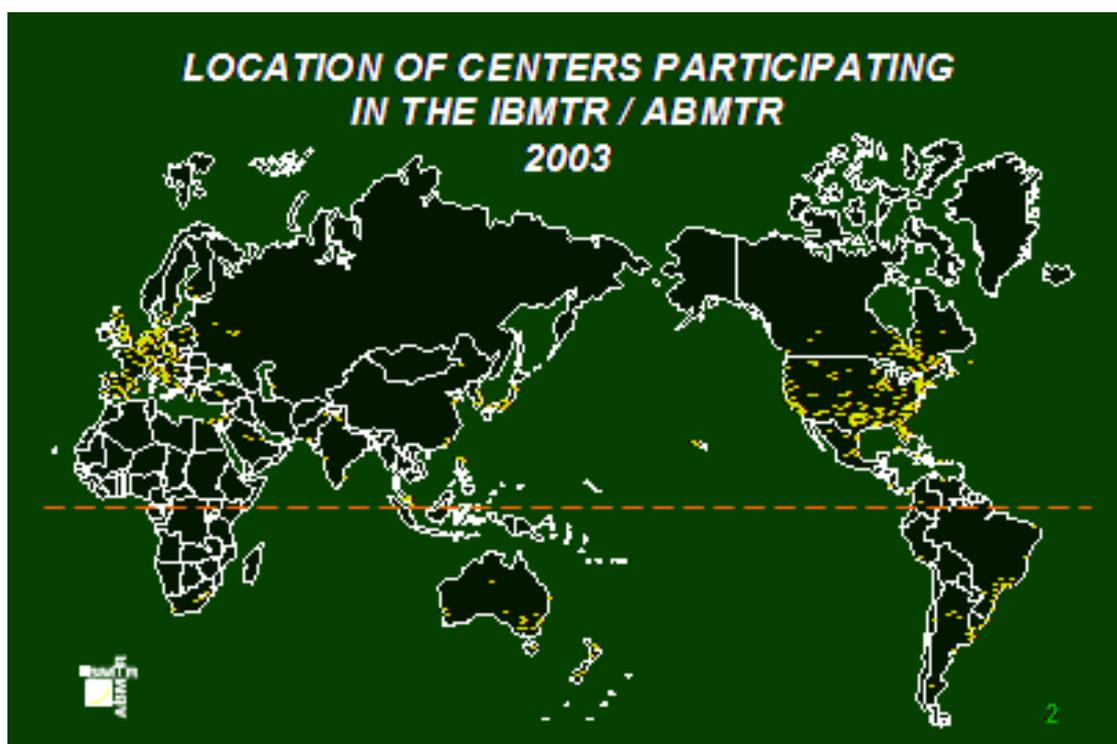
### **III.I. Les registres des transplantations de cellules hématopoïétiques**

#### **III.I.1. IBMTR**

Aux Etats-Unis, l'IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry) <http://www.ibmtr.org>. collecte, organise et analyse les résultats des transplantations de cellules hématopoïétiques réalisées dans ce pays et dans certains centres européens (Bortin 1992). De plus, il recueille des données minimales pour les allogreffes réalisées dans le monde, notamment en Europe en collaboration avec l'EBMT. Son équivalent pour les autogreffes, l'ABMTR (Autologous and Blood Marrow Transplant Registry) ou l'ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplant), collecte exclusivement les données américaines.

Le rapport annuel de l'IBMTR décrit une croissance régulière du nombre de greffes allogéniques, avec un plateau atteint en 2000, année durant laquelle environ 15,000 greffes allogéniques ont été comptabilisées. En ce qui concerne les autogreffes, l'accroissement a été très rapide jusqu'à la fin des années 90, avec un pic de 40.000 transplantations autologues réalisées par an, avant de décroître par la suite en raison du déclin de cette procédure dans certaines indications. Pendant l'année 2003, 30.000 greffes autologues ont été effectuées.

Figure 3.1. Données de l'IBMTR concernant la localisation des centres réalisant des greffes de cellules hématopoïétiques en 2003



### III.I.2. EBMT

En Europe, un Registre Européen à but non lucratif, basé à Nijmegen, a été créé en 1974 : l'European Bone Marrow Transplantation Group, en abrégé EBMT. Son nom a depuis évolué en European Group for Blood and Marrow Transplantation pour refléter l'évolution technologique des greffes. Un groupe de travail pédiatrique a vu le jour en 1996, sous le nom de «EBMT Working Party Pediatric Diseases».

L'EBMT est une organisation permettant aux scientifiques et aux cliniciens de partager leur expérience dans le domaine des transplantations de cellules hématopoïétiques et de collaborer pour la réalisation d'études cliniques. Cette organisation étudie tous les aspects scientifiques concernés par les transplantations de cellules hématopoïétiques, y compris la source des greffons, les types de donneurs, la recherche clinique, la standardisation, le contrôle de la qualité et l'accréditation. Ces informations sont mises à disposition du public sur le site [www.ebmt.org](http://www.ebmt.org).

En 2002, l'EBMT comprenait 586 équipes, dans 39 pays européens, et 11 groupes de travail, dont le groupe pédiatrique (Gratwohl 2004). Depuis une dizaine d'années, les greffes réalisées en Europe sont enregistrées à l'EBMT en fonction de l'indication de la greffe, du type de donneur et de la source du greffon.

En 2004, la base de données contient des informations concernant plus de 150.000 greffes. Elle inclut 20.000 nouveaux enregistrements par an.

L'EBMT Database récolte les données à trois niveaux :

1. Le MED-A est un formulaire obligatoire, récoltant des données de base ; il est transmis pour chaque greffe, identifiée par un numéro unique (numéro UPN), par chaque centre, également identifié par un numéro unique ;
2. Le MED-B est un formulaire non obligatoire, détaillant les données sur les procédures de transplantation concernant une maladie ou un groupe de patients spécifiques; il est utilisé par un groupe de travail déterminé, par exemple le groupe de travail pédiatrique, qui analyse ces données de façon approfondie ;
3. Le MED-C est un formulaire utilisé pour des études rétrospectives.

L'EBMT a une seule base de données centralisée (appelé «megafile») où toutes les données des formulaires MED-A et MED-B sont conservées. Les données sont entrées de manière anonyme et après consentement écrit du patient, par un système d'accès via le réseau internet (ProMISE) ou par courrier. Chaque centre EBMT est représenté dans cette base de données. Les membres d'un centre, d'un registre EBMT, d'un registre national intégré ou d'un groupe de travail ont accès aux données de leur propre centre et aux analyses de survie effectuées.

De plus, tous les centres et registres nationaux intégrés peuvent visualiser l'ensemble des données de la base de données grâce à un mot de passe.

### Activité de transplantation en Europe

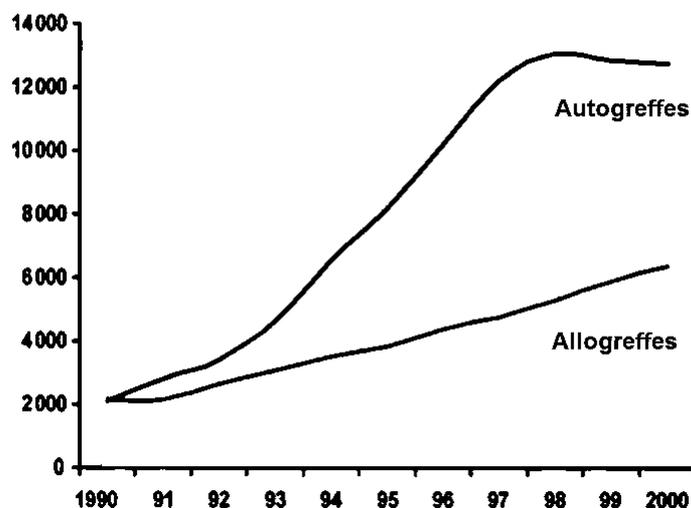
L'EBMT publie chaque année un rapport décrivant l'activité des transplantations de cellules hématopoïétiques en Europe en illustrant les différences et similitudes entre chaque pays (Gratwohl 2004). Les données fournies comprennent aussi le taux de transplantation (défini par le nombre de transplantations de cellules hématopoïétiques par 10 millions d'habitants), et la densité des équipes de transplantation par pays (défini par le nombre d'équipes réalisant des transplantations par 10 millions d'habitants).

Par exemple, le taux de transplantation est de moins de 1 pour 10 millions d'habitants pour certaines indications rares, de 37,7 pour 10 millions d'habitants pour les greffes allogéniques effectuées pour une leucémie myéloïde aigue, et de 95,5 pour 10 millions d'habitants pour les autogreffes réalisées pour les lymphomes non hodgkiniens.

Le taux de transplantation varie d'un pays à l'autre. La prévalence de la maladie, le consensus sur l'indication, et le statut économique du pays sont des facteurs déterminants pour expliquer cette variation. Le taux de transplantation en Belgique est élevé (> 400 transplantations par 10 millions d'habitants), y compris pour les autogreffes (comme l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie). Entre 1970 et 2000, la Belgique a enregistré 513 enfants de moins de 18 ans à l'EBMT (315 allo et 198 auto).

La Figure 3.2 présente l'évolution des transplantations de cellules hématopoïétiques en Europe de 1990 à 2000.

Figure 3.1. Nombre d'autogreffes et d'allogreffes réalisées par année en Europe de 1990 à 2000 (Gratwohl 2002, modifié)



Le nombre de centres est passé de 143 en 1990 à 636 en 2002 (586 ont fourni leurs données soit un taux de réponse de 92%) dont 53% ont réalisé aussi bien des allogreffes que des autogreffes, 41% ont réalisé uniquement des autogreffes et 2% ont réalisé uniquement des allogreffes. Entre 1990 et 2000, 44.165 greffes allogéniques (33%) et 88.798 greffes autologues (67%) ont été effectuées en Europe. En 2002, 20.207 transplantations de cellules hématopoïétiques furent réalisées par 586 équipes dans 39 pays européens, dont 6915 greffes allogéniques (30%) et 13.292 greffes autologues (70%). L'accroissement de l'activité de transplantation durant la dernière décennie provient à la fois de l'augmentation du nombre de centres procédant à des transplantations et de l'accroissement de l'activité dans chaque centre.

En 2000, les pays comptant un nombre élevé d'équipes réalisant des transplantations sont l'Allemagne (n=106), l'Italie (n=94), la France (n=85), l'Espagne (n=77), l'Angleterre (n=54). La Belgique a proportionnellement une grande densité d'équipes (n=24), par rapport à d'autres pays (Autriche n=15, Danemark n=3, Finlande n=7, Grèce n=11, Irlande n=3, Luxembourg n=2, Pays-Bas n=15, Norvège n=5, Pologne n=14, Portugal n=6, Suède n=10, Suisse n=10). Le nombre de centres de greffes en Belgique est passé de 11 en 1988 à 24 en 1999. En 2001, la densité des équipes en Belgique était la plus élevée d'Europe avec

une densité d'équipe de 18.4 pour 10 millions d'habitants, densité proche de l'Espagne (18,2) et de l'Autriche (18,3). L'Allemagne (12,4), la France (11,9) et l'Italie (16,4) ont des valeurs moyennes (Gratwohl 2003). La densité d'équipes est la plus faible en Angleterre (8,8) et aux Pays-Bas (8,7).

L'activité de transplantation varie d'un centre à l'autre. Le nombre de transplantations effectuées par les centres en 2000 est présenté dans le Tableau 3.4.

Tableau 3.4. Répartition des centres de transplantation en fonction du nombre de transplantations effectuées en 2000 (Gratwohl 2002) <sup>1</sup>

Nombre de transplantations	Nombre de centres	Pourcentage de centres
< 10	137	24%
10-20	128	22%
20-50	180	31%
50-100	107	18%
>100	27	5%
<b>TOTAL</b>	<b>579</b>	<b>100%</b>

<sup>1</sup> Données inconnues pour 40 centres

L'EBMT décrit en détail les activités de transplantation dans les différents pays européens, mais ne fournit que des résultats globaux concernant la survie de patients atteints de maladies ayant nécessité une transplantation. Il ne fournit pas le résultat des analyses de survie séparément pour chaque pays. Il n'est donc pas possible à partir du rapport de l'EBMT d'établir une correspondance entre les efforts et les investissements réalisés dans chaque pays et les résultats obtenus.

### Types de greffes en Europe

La proportion du nombre d'autogreffes et d'allogreffes varie également. Alors qu'un nombre égal de greffes allogéniques et autologues ont été effectuées en 1990, l'activité en transplantations autologues a augmenté considérablement à partir de 1993 pour culminer en 1998 et décliner par la suite.

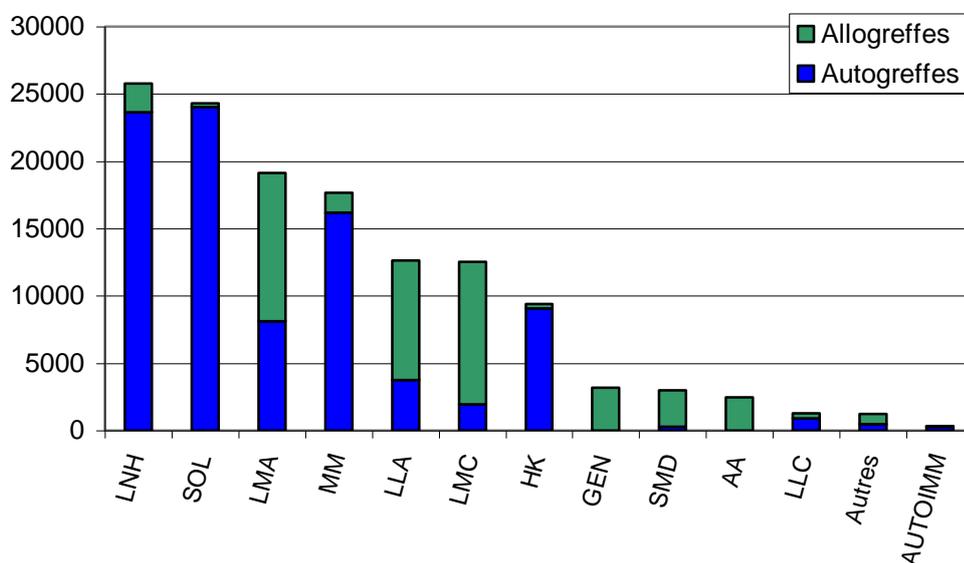
Cette diminution s'explique par l'arrêt des transplantations autologues pour le cancer du sein vu la probabilité d'une moindre efficacité. Pour les greffes allogéniques, le taux de transplantation augmente dans toutes les indications, à l'exception des leucémies myéloïdes

chroniques qui atteignent leur pic en 1999. Cette tendance s'explique par l'efficacité de l'imatinib mesylate dans cette indication, diminuant ainsi l'utilité de la transplantation.

### Indications des greffes en Europe

Entre 1990 et 2000, 132.963 premières greffes ont été réalisées en Europe dont 44.165 (33%) greffes allogéniques et 88.798 (67%) greffes autologues. La répartition relative des greffes autologues et allogéniques par indication est présentée à la Figure 3.3.

Figure 3.3. Nombre d'allogreffes et d'autogreffes réalisées en Europe de 1990 à 2000, par indication



LNH : lymphome non hodgkinien, SOL : tumeur solide, LMA : leucémie myéloïde aiguë, MM : myélome multiple, LLA : leucémie lymphoïde aiguë, LMC : leucémie myéloïde chronique, HK : maladie de Hodgkin, GEN : maladie génétique, SMD : syndrome myélodysplasique, AA : anémie aplastique, LLC : leucémie lymphoïde chronique, Autres : autres indications, AUTOIMM : maladie auto-immune

Les pathologies ayant nécessité une transplantation peuvent être regroupées en 4 catégories : les maladies lymphoprolifératives (n=52.847, soit 39,7%), les leucémies (n=48.561, soit 36,5%), les tumeurs solides (n=24.288, soit 18,3%) et les maladies non malignes (n=6.016, soit 0,5%). Certaines indications sont apparues récemment, comme les greffes allogéniques pour les tumeurs solides ou les greffes autologues pour les maladies auto-immunes.

### Types de donneurs en Europe

Sur 6.404 greffes allogéniques réalisées en 2000, 3.955 patients (61,8%) ont reçu les cellules d'un frère ou d'une sœur HLA-identique, 437 (6,8%) les ont reçues d'un autre donneur familial, 58 (0,9%) d'un jumeau identique et 1954 (30,5%) d'un donneur non apparenté. Le pourcentage de greffes à partir de donneurs non apparentés est passé en quelques années de moins de 10 % à plus de 30%.

### Les sources du greffon en Europe

La source du greffon a varié en fonction du temps. En 1990, la source du greffon était en majorité la moelle osseuse. Dix ans plus tard, celle-ci était la source du greffon dans seulement 19% des greffes, 81% provenait des cellules souches du sang périphérique ou combinées avec la moelle. Cette tendance à l'abandon de la moelle comme source de cellules est encore plus marquée pour les autogreffes puisqu'en 2002 seulement 4% des transplantations autologues provenaient de la moelle.

Concernant les allogreffes, en 2002, la proportion de cellules souches périphériques varie en fonction du donneur. Elle est de 64 % pour un frère ou sœur HLA-identique, 78 % pour un autre membre de la famille, 66% pour un jumeau et 54 % pour un donneur non apparenté. En 2002, 162 transplantations de sang de cordon ont été réalisées (2% des greffes allogéniques).

### Les greffes pédiatriques en Europe

Les greffes pédiatriques apportent une contribution significative à l'ensemble du registre de l'EBMT. En effet, 395 centres répartis dans 28 pays d'Europe et dans plus de 13 pays d'autres continents ont enregistré 33.596 greffes de cellules hématopoïétiques (19.985 allogreffes et 13.611 autogreffes) réalisées entre 1970 et 2003 chez les patients de moins de 18 ans (18 % des greffes) (Dini, 2004).

Un quart de ces 395 centres n'a réalisé que des transplantations pédiatriques (catégorie 1, n=102), les 293 centres restants avaient des programmes combinés dans lesquels les enfants représentaient plus (catégorie 2, n=23) ou moins (catégorie 3, n=270) de 25 % des patients traités.

Durant les dernières années le nombre de centres impliqués dans les transplantations pédiatriques a significativement diminué, mais le pourcentage de centres exclusivement pédiatriques a significativement augmenté.

En détail, en 2002, 231 centres ont enregistré leurs données à l'EBMT (89 de ces centres appartiennent à la catégorie 1, tandis que 15 et 117 appartiennent à la catégorie 2 et 3, respectivement). Plus de 74 % des greffes pédiatriques ont été réalisées dans cinq pays entre 1970 et 2000. Chacun de ces pays a enregistré plus de 2000 greffes pédiatriques : France (n=7076), Italie (n=5429), Angleterre (n=3622), Allemagne (n=2188) et Espagne (n=2034). La Belgique a enregistré 513 greffes sur la même période.

Contrairement aux adultes, les transplantations allogéniques sont la majorité de l'activité des transplantations pédiatriques. Les indications les plus fréquentes furent les LLA (n=8340 dont 76 % en allogénique), tumeurs solides (n=7956 dont 97 % en autologue), maladies non cancéreuses (n= 7424 dont 98 % en allogénique), LMA (n=4788 dont 67 % en allogénique), lymphomes (n=2480 dont 80 % en autologue), LMC (n=1183 dont 96% en allogénique) et les SMD (n=697 dont 96 % en allogénique).

Depuis 1996, le nombre d'enfants recevant une allogreffe pour LLA, LMA, LMC est resté stable tandis que le nombre a augmenté pour les transplantations allogéniques pour lymphomes et SMD. De plus le nombre d'enfants recevant une transplantation autologue pour LLA et LMA a diminué significativement, tandis qu'il a augmenté pour les tumeurs solides. Le nombre d'enfants recevant une transplantation d'un donneur partiellement compatible ou d'un donneur non apparenté a augmenté ainsi que les greffes réalisées partir de sang de cordon. Le nombre de greffes autologues et allogéniques réalisées à partir de moelle a diminué contrairement aux transplantations réalisées à partir de cellules souches périphériques qui ont augmenté tant en greffe autologue qu'allogénique.

### III.I.3. Les registres nationaux

Un registre national des greffes de moelle existe dans un grand nombre de pays (Tableau 3.5).

Tableau 3.5. Registres nationaux existant en Europe

Pays	Nom du registre	Description
<b>Allemagne</b>	DRST	Deutsches Register Für Stammzelltransplantation
<b>Angleterre</b>	BSBMT	British Society of Blood and Marrow Transplantation
<b>Autriche</b>	ASCTR	Austrian National BMT Registry
<b>Espagne</b>	GETH	Spanish Stem Cell Transplantation Group
<b>France</b>	SFGM	Société Française de Greffe de Moelle
<b>Italie</b>	GITMO	Allogenic and autologous Italian National BMT Registry
<b>Italie</b>	AEIOP	Associazione Italiana di Ematologica Ed Oncologia Pediatrica
<b>Pays-Bas</b>	TYPHON	Dutch National Registry
<b>Suisse</b>	STABMT	Swisstransplant Blood and Marrow Transplantation Working Group
<b>Tchéquie</b>		Czech Stem Cell Transplantation Registry
<b>Turquie</b>	TTR	Turkish Transplant Registry

Les registres nationaux utilisent leurs données pour répondre à des demandes nationales d'enregistrement des transplantations, des analyses démographiques et pour évaluer leurs activités de transplantation en comparant leurs propres résultats avec ceux du Registre Européen.

### III.J. Activité de transplantation en Belgique

Actuellement, il n'existe pas de registre belge des greffes de cellules hématopoïétiques.

Le programme belge des donneurs de moelle fut créé pour recruter des donneurs volontaires et faciliter les transplantations à partir de donneurs belges et étrangers (Marrow Donor Program Belgium).

Le «Belgium Cord Blood Registry» fut créé en 1997. Trois banques de sang de cordon francophones ont été créées grâce au financement du Fonds National de Recherche Scientifique (FNRS) et de l'opération Télévie. Ces trois banques sont celles de l'Université Catholique de Louvain (UCL), de l'Université Libre de Bruxelles (ULB) et de l'Université de Liège (ULG). Elles conservent actuellement plus de 5.000 sangs de cordon dont près de 2.000 à l'ULG. Les unités de sang de cordon cédées pour transplantation augmentent chaque année. Ainsi, en 2003, douze sangs de cordon, dont 7 provenant de l'ULG, ont été fournis pour transplantation. Une autre banque de sang de cordon importante a été développée à la KUL et une plus petite a débuté à Gand.

### **III.K. Le Registre Belge du Cancer**

Des banques de données de morbidité existent déjà en Belgique pour différentes pathologies. L'Institut Scientifique de Santé Publique (ISSP) en maintient un inventaire, appelé MORBIDAT, qui peut être consulté sur un site internet ([www.iph.fgov.be](http://www.iph.fgov.be)). Pour chacun des registres, MORBIDAT fournit une brève description des données disponibles et de la méthodologie de la collecte des informations, ainsi que les adresses de contact.

Les états de santé suivants sont actuellement inclus dans MORBIDAT :

- Accidents ;
- Affections oculaires ;
- Cancer (Registre National du Cancer) ;
- Diabète ;
- Infections ;
- Invalidité, handicap et limitations ;
- Maladies des reins ;
- Maladies professionnelles ;
- Pathologies bucco-dentaires ;
- Pathologies materno-infantiles ;
- Personnes âgées ;
- Troubles cardio-vasculaires ;
- Troubles mentaux ;
- Troubles respiratoires.

Le Registre National du Cancer a été établi en 1983 sous l'impulsion d'une part du Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement, et d'autre part des organismes assureurs. Il a été géré par l'Œuvre Belge du Cancer. A l'origine, l'enregistrement était exclusivement basé sur les données que les organismes assureurs récoltaient auprès des médecins traitants et transmettaient à l'Œuvre Belge du Cancer. Au cours des années 90, d'autres systèmes d'enregistrement autonomes ont été mis en place. Dans un but d'exhaustivité et pour augmenter la qualité de l'enregistrement, l'intégration de ces différents registres a été mise en œuvre dès 1994. Durant une phase initiale, le réseau d'enregistrement s'est développé principalement en Flandre. Ce développement s'est accompagné d'une croissance remarquable du nombre de tumeurs enregistrées. En Wallonie et à Bruxelles, un réseau d'enregistrement des cancers reposant sur les organismes assureurs et les laboratoires d'anatomopathologie est en cours de développement. L'enregistrement dans un centre d'oncologie est maintenant obligatoire. L'Œuvre Belge du Cancer et l'Association contre le cancer ont fusionné il y a plusieurs années pour constituer la Fédération Belge contre le Cancer ([www.cancer.be](http://www.cancer.be)).

Cependant, l'asbl «Œuvre Belge contre le Cancer» est toujours existante et conserve la gestion du Registre National. Sa mission est de gérer et de contrôler la qualité de la banque de données. Elle publie chaque année un rapport sur les nouveaux cas de cancer concernant les résidents belges. Quoiqu'un progrès certain soit observé au niveau national pour l'enregistrement du cancer, un sous enregistrement persiste. Pour l'année 1998, ce sous enregistrement a été estimé à 15 % ([www.registreducancer.org](http://www.registreducancer.org)).

#### Enregistrement des cancers chez l'enfant en Belgique

Le Registre National du Cancer a publié les statistiques concernant les cancers de l'enfant pour l'année 1998 ([www.registreducancer.be](http://www.registreducancer.be)). Pour les enfants de 0 à 14 ans, 255 cancers ont été enregistrés (138 garçons et 117 filles), pour un taux d'incidence par million d'habitants de 149,3 pour les garçons et de 132,7 pour les filles. Pour les adolescents de 15 à 19 ans, 119 cancers ont été enregistrés en 1998 (71 garçons et 48 filles), pour un taux d'incidence de 223,5 par million pour les garçons et de 157,8 par million pour les filles.

La distribution du nombre de cancers de l'enfant selon la classification ICCC (Parkin 1998) est présentée au Tableau 3.6 :

Tableau 3.6. Distribution des cancers diagnostiqués chez les enfants et les adolescents en Belgique en 1998 (Registre National du Cancer 2003)

Type de cancer	Enfants 0-14 ans		Adolescents 15-18 ans	
	N	%	N	%
Leucémie	56	22,0	12	10,1
Lymphome	32	12,5	34	28,6
Tumeur cérébrale	47	18,4	13	10,9
Sarcome	28	11,0		
Neuroblastome	27	10,6		
Tumeur rénale	18	7,1		
Tumeur autre/non précisée	12	4,7	28	23,5
Tumeur germinale	10	3,9		
Carcinome	9	3,5		
Tumeur osseuse	9	3,5	8	6,7
Rétinoblastome	5	2,0		
Hépatoblastome	2	0,8		
Tumeur testiculaire			12	10,1
Tumeur thyroïdienne			7	5,9
Tumeur des tissus mous			5	4,2
<b>TOTAL</b>	<b>255</b>	<b>100,0</b>	<b>119</b>	<b>100,0</b>

Toutes les pathologies ne sont pas représentées dans les 2 catégories d'âge. En effet, le neuroblastome, la tumeur rénale (Wilms), la tumeur germinale, le rétinoblastome et l'hépatoblastome se rencontrent principalement chez les jeunes enfants, contrairement aux tumeurs thyroïdiennes et testiculaires qui sont l'apanage des adolescents.

Une autre source d'informations concernant le cancer de l'enfant en Belgique est la Société belge d'hémo-oncologie pédiatrique (BSPHO). Celle-ci fut créée en 1996 par les pédiatres traitant les maladies hémo-oncologiques chez l'enfant et l'adolescent. Elle centralise chaque année le nombre de cancers pédiatriques transmis par les huit centres belges d'oncologie pédiatrique. Les chiffres des centres pour l'année 2003 sont présentés

dans le Tableau 3.7. Les résultats sont présentés conjointement pour Gand et la VUB et pour le centre ULG de la Citadelle et le CHC de Montegnée (Liège).

Tableau 3.7. Nombre de cancers de l'enfant en Belgique en 2003 (statistiques de la BSPHO 2003)

TYPE DE CANCER	GAND-VUB	UCL	KUL	HUDE	LIEGE	ANVERS	TOTAL
Leucémie	28	19	15	14	13	3	92
Lymphome	9	4	9	7	3	2	34
Tumeur embryonnaire	12	27	9	7	7	7	69
Tumeur de Wilms	6	1	4	4	2	1	18
Hépatoblastome	0	3	0	0	0	1	4
Rétinoblastome	0	18	3	0	1	2	24
Neuroblastome	6	5	2	3	4	3	23
Tumeur cérébrale	20	7	16	10	11	5	69
Tumeur osseuse	7	5	3	5	1	3	24
Tumeur des tissus mous	5	3	14	3	7	3	35
Autre	4	2	0	2	2	2	12
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>	<b>67</b>	<b>66</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	<b>25</b>	<b>313</b>

Ces chiffres permettent d'apprécier l'importance du nombre de cancers de l'enfant en Belgique et facilitent l'estimation des besoins en matière de soins de santé dans ce groupe de la population pédiatrique.

Cependant, le BSPHO ne constitue pas un registre tel qu'il est envisagé dans ce travail, puisqu'il ne collecte pas d'informations concernant les patients eux-mêmes, les traitements administrés et leur pronostic. La BSPHO ne recueille pas non plus d'informations sur l'activité des centres en matière de transplantation de cellules hématopoïétiques.

## **IV. METHODOLOGIE**

### **IV.A. Plan général de l'étude**

A partir du registre de l'EBMT, nous avons identifié les centres belges effectuant des transplantations de cellules hématopoïétiques. Ces centres ont été contactés pour une collecte exhaustive de données concernant les caractéristiques des greffes de cellules hématopoïétiques réalisées entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 1999, de même que les événements (tels qu'un décès, une rechute ou une progression de la maladie) observés jusqu'à la date du 31 décembre 2002 chez les patients greffés. Dans ce travail, l'unité d'observation est la *greffe* et non le *patient*. Le nombre de patients est légèrement inférieur au nombre de greffes, 345 patients ayant subi 2 greffes et 20 patients ayant subi 3 ou 4 greffes. Cependant puisque certains résultats (décès ou progression de la maladie) se rapportent au patient plutôt qu'à la greffe, on parlera dans ce cas de *patient greffé*.

La base de données ainsi constituée a été analysée à plusieurs niveaux :

- Analyse descriptive de l'activité de transplantation de cellules hématopoïétiques, des techniques utilisées et de la population concernée par les greffes en Belgique ;
- Analyse de l'évolution des probabilités de survie, de survie sans progression, de progression et de décès lié au traitement dans le décours des transplantations de cellules hématopoïétiques ;
- Analyse des facteurs qui influencent les risques de décès, de décès par progression de la maladie, de progression et de décès lié au traitement ;
- Analyse des causes de décès.

Les analyses ont porté sur trois populations :

- La population totale du registre ;
- Les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans ;
- Les patients recevant une greffe non apparentée.

A partir de l'expérience acquise pour la collecte des données utilisées dans ces analyses, des modalités pratiques de constitution d'un registre belge de greffes sont proposées.

## **IV.B. Concept épidémiologique**

En épidémiologie, un *registre* est une liste de personnes possédant une même caractéristique. Dans ce cas-ci, la caractéristique qui détermine l'inscription dans le registre est la réalisation d'une transplantation de cellules hématopoïétiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 1999. Il s'agit d'un événement unique qui confère à cette appartenance un caractère irréversible, définitif. La population d'un tel registre est appelée *population fixe*, ou *cohorte*. L'étude qui consiste à rechercher l'apparition d'événements particuliers dans cette cohorte est appelée *étude de cohorte*. Pour chaque membre de la population, la durée du suivi a comme point de départ la date de la réalisation de la greffe et comme point de terminaison le décès, la date du dernier examen de suivi avant l'envoi des données au centre coordinateur du registre, ou la date de clôture de la base de données (Data Lock Point), c'est-à-dire le 31 décembre 2002. Indépendamment de la survenue d'un décès, la date de fin de suivi n'est donc pas la même pour tous les patients car, en fonction des renseignements obtenus, les données sont plus récentes pour certaines greffes que pour d'autres.

Une étude de cohorte a comme principal avantage de permettre une mesure directe du risque de survenue d'un événement, de son évolution avec le temps et des variables qui l'influencent. Cet avantage a une exigence : celle d'obtenir un ensemble complet de données, à la fois en termes de durée du suivi (en principe, aucune sortie de la cohorte n'est admise pour une raison non prévue par le protocole) et en termes d'exhaustivité des données collectées (en principe, les «données manquantes» ne sont pas admises). C'est pourquoi une partie importante de ce travail a consisté à vérifier les données, identifier celles qui manquaient et contacter les centres pour les obtenir. Le pourcentage de données manquantes pour chacune des variables est présenté au Chapitre V.

Il faut noter que la cohorte a été constituée de façon rétrospective en interrogeant tous les centres belges ayant réalisé au moins une transplantation de cellules hématopoïétiques. La participation de ces centres à l'étude était volontaire. De même, l'entrée d'une greffe dans la population d'étude était déterminée par sa notification au registre. Ce caractère volontaire pourrait influencer la validité externe des résultats (c'est -à - dire leur généralisation). En effet, une notification incomplète biaiserait les résultats de la sélection, surtout si les raisons de l'omission de notification sont liées à l'apparition d'événements après la greffe.

Il était donc important d'évaluer l'exhaustivité de la notification. Ceci a été effectué en comparant les données du registre avec :

- Le nombre de greffes déclaré par chacun des centres participant au registre de l'EBMT ;
- Les données collectées par l'INAMI pour le remboursement des procédures effectuées lors de la réalisation des greffes de cellules hématopoïétiques.

#### **IV.C. Collecte des données**

Nous avons recueilli rétrospectivement des données concernant toutes les greffes de cellules hématopoïétiques réalisées en Belgique entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 1999. Cette phase de collecte des données s'est clôturée le 31 décembre 2002. Elle s'est déroulée en trois étapes :

##### **1) Identification des centres belges**

A partir des données du registre de l'EBMT, tous les centres belges ayant notifié au registre européen la réalisation d'au moins une transplantation de cellules hématopoïétiques entre le 1 janvier 1988 et le 31 décembre 1999 ont été identifiés. Les firmes pharmaceutiques qui fournissent le G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor) ont également été contactées pour tenter d'identifier les centres ne collaborant pas avec l'EBMT. Vingt-cinq centres ont été identifiés par ces deux méthodes.

##### **2) Recrutement des centres**

Une lettre fut envoyée aux responsables des 25 centres belges identifiés. La lettre leur expliquait le projet du registre, demandait leur accord pour y participer et dans ce cas demandait de compléter un tableau permettant d'enregistrer pour chaque année, le nombre de greffes réalisées entre le 1 janvier 1988 et le 31 décembre 1999. Ce tableau (Annexe 1) est une copie de celui proposé par l'EBMT.

Vingt-quatre des 25 centres contactés ont répondu favorablement. Un centre de greffes localisé à Alost n'a pas répondu à la demande. Le nombre de greffes réalisées dans ce centre est d'environ 30 autogreffes réalisées entre 1996 et 1999.

##### **3) Recueil des données**

Un questionnaire détaillé (Annexe 2) fut alors envoyé à chacun des centres pour recueillir un certain nombre d'informations essentielles sur chacune des greffes déclarées. Les données essentielles demandées pour chaque greffe ont été adaptées du formulaire

Med A de l'EBMT et comprenaient notamment des données concernant le patient (âge et sexe), la date du diagnostic et de la transplantation, le diagnostic et le statut de la maladie, le type et la séquence de la transplantation, le type de donneur, le type de greffon et sa manipulation, l'histocompatibilité, l'irradiation corporelle totale, la réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte, la cause éventuelle du décès, la rechute éventuelle et la survie. Les centres avaient aussi l'option d'envoyer une copie du formulaire MED A qu'ils avaient envoyé à l'EBMT (Annexe 3).

#### **IV.D. Encodage des données**

Les données ont été codées et transposées sur un deuxième formulaire (Annexe 4). Un numéro d'identification unique a été attribué à chaque centre et à chaque greffe. Durant ce processus de codage, toutes les données ont été vérifiées. Les informations manquantes et les valeurs incohérentes ont été identifiées. Si nécessaire, un second, voire un troisième ou un quatrième questionnaire de rappel a été envoyé aux centres afin de requérir des compléments d'informations sur les données manquantes ou incohérentes.

A partir du formulaire de codage, les données ont été encodées électroniquement en utilisant le logiciel FOXPRO. Les données informatisées ont ensuite été vérifiées par une tierce personne, indépendamment de l'encodeur initial, en comparant, pour chaque greffe, le formulaire de codage et les données saisies électroniquement. Les données ont ensuite été transférées sur un fichier EXCEL.

#### **IV.E. Exhaustivité des données**

Dans le but d'estimer l'exhaustivité du registre, nous avons effectué 2 contrôles. Le premier a consisté à confronter la concordance entre les greffes identifiées dans chaque centre à partir du tableau annuel de l'EBMT (Annexe 1) et celles rapportées sur les fiches individuelles. Nous avons vérifié non seulement la cohérence du nombre total de greffes rapportées mais également la cohérence des diagnostics et des types de greffes réalisées. En cas de discordance, nous avons demandé au centre soit de corriger les données du tableau si elles étaient erronées, soit de fournir les greffes pour lesquelles la fiche individuelle n'avait pas été reçue.

Le second contrôle a consisté à comparer le nombre de greffes notifiées par les centres au nombre de greffes réalisées en Belgique pour lesquelles l'INAMI a effectué un

remboursement sur la même période. Ce chiffre a été obtenu en recherchant dans la base de données de l'INAMI le nombre de procédures avec le code 318043K1020 remboursées pour les années de 1988 à 1999. Vu les différences d'objectifs et de méthodologie entre ces deux sources d'informations, il était clair dès le départ que le nombre de greffes notifiées dans le registre et le nombre de celles ayant fait l'objet d'un remboursement de l'INAMI ne pouvaient être identiques. Une différence importante entre les deux sources d'information concerne notamment les réinfusions multiples de cellules souches autologues chez un même patient, en support d'une polychimiothérapie cyclique non myéloablatrice. Certains centres ont pu facturer séparément chacune de ces réinfusions de cellules hématopoïétiques qui, dans ce cas, sont compatibles comme greffe par l'INAMI. Par contre, ces réinfusions de cellules souches ne sont pas considérées comme de réelles greffes par le registre qui ne les comptabilise pas. D'autre part, le registre ne contient pas les données du centre d'Alost. On pouvait donc s'attendre à ce que le nombre de greffes dans notre registre soit inférieur à celui des données de l'INAMI, de fait la comparaison devait permettre d'identifier une sous-notification importante dans le registre. Il faut noter que la comparaison n'a pas pu se faire en fonction des centres, puisque cette information-ci n'était pas disponible via l'INAMI. Les résultats de ces analyses sont présentés au Chapitre V.

#### **IV.F. Données manquantes**

La qualité d'un registre se mesure également à l'importance des données manquantes. Pour effectuer cette évaluation et estimer l'impact des données manquantes, le pourcentage de données manquantes a été calculé pour chacune des variables du registre, de même que pour les variables définies et utilisées lors de l'analyse. Ce pourcentage a été calculé pour chaque variable en divisant le nombre de greffes avec une donnée manquante par le dénominateur approprié (nombre total de greffes ou nombre de greffes possédant une caractéristique particulière).

Vu le faible nombre de données manquantes (voir Chapitre V), aucun procédé n'a été utilisé de façon systématique pour pallier aux données manquantes dans les analyses statistiques. Pour 62 patients ayant présenté une rechute ou une progression de la maladie, le délai entre la greffe et la survenue de cet événement n'était pas connu. Pour ces patients, ce délai a été fixé à 74% du délai avant la fin de la période d'observation, ce qui correspond à la valeur moyenne pour tous les patients pour lesquels ce délai était connu.

## **IV.G. Regroupements et transformations**

Des regroupements et transformations de données ont été réalisés pour l'analyse.

### Age

Deux variables discrètes ont été définies :

- 0-17 ans, 18-40 ans, >40 ans (tous les patients)
- <1 an, 1-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans, 15-17 ans (greffes pédiatriques)

### Type de greffe

- Autogreffe
- Allogreffe dont le donneur est un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique
- Allogreffe dont le donneur est un autre donneur familial
- Allogreffe non apparentée

### Type de greffon

- Moelle
- Cellules souches périphériques
- Sang de cordon
- Moelle et cellules souches périphériques, combinées

### Séquence de la greffe

- 1<sup>ère</sup> greffe ;
- 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> greffe par protocole
- 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> greffe à la suite d'une rechute ou d'une maladie persistante
- 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> greffe à la suite d'une non prise ou d'un rejet

Selon le type de greffe analysé, les données ont été regroupées en 2 catégories de façon différente :

- Pour les autogreffes : 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> greffe par protocole, ou  
2<sup>ème</sup> greffe (sauf par protocole) ou greffe ultérieure
- Pour les allogreffes : 1<sup>ère</sup> greffe, ou  
2<sup>ème</sup> greffe ou greffe ultérieure

### Matching HLA

- Pas de mismatch HLA
- Mismatch dans le sens de la GVH ou dans le sens du rejet

### Niveau de compatibilité de la greffe

- Mismatch majeur =0 et mismatch mineur =0
- Mismatch majeur =0 et mismatch mineur inconnu
- Mismatch majeur =0 et mismatch mineur >0
- Mismatch majeur >0 et mismatch mineur quelconque (0,>0 ou inconnu)
- Mismatch majeur inconnu et mismatch mineur inconnu

### Manipulation du greffon

- Greffon non manipulé
- Greffon manipulé

### Irradiation corporelle totale (TBI)

- Non
- Oui

### Année de transplantation

- ≤ 1995
- 1995

### GVH aiguë

- Aucune
- Modérée (grade I-II)
- Sévère (grade III-IV)

### GVH chronique

- Absente
- Présente

## Taille du centre

La taille du centre a été définie :

- soit en trois catégories (grand centre, centre moyen, petit centre)
- soit en deux catégories (grand centre et petit centre)

selon le type de greffe et le nombre des transplantations réalisées en moyenne par an pour les années 96-99 (chiffre fixé en septembre 2002). Pour les greffes non apparentées, le nombre total de greffes réalisées sur la période de 1988 à 1999 a été considéré.

	<b>Grand centre</b>	<b>Centre moyen</b>	<b>Petit centre</b>
<b>Ensemble des greffes</b>	$\geq 40/\text{an}$	20-39/an	$< 20/\text{an}$
<b>Autogreffes</b>	$\geq 30/\text{an}$	15-29/an	$< 15/\text{an}$
<b>Allogreffes</b>	$\geq 15/\text{an}$		$< 15/\text{an}$
<b>Greffes non apparentées</b>	$\geq 40$ au total		$< 40$ au total

### Statut de la maladie avant la greffe

Un score de la maladie au moment de la greffe, reflet de l'agressivité de la pathologie a été défini allant du score 0 (score le plus favorable) au score 3 (score le plus défavorable), de la façon suivante :

Score	Critère
0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie non-cancéreuse</li> </ul>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie aiguë en 1<sup>ère</sup> rémission</li> <li>• Leucémie myéloïde chronique en phase chronique</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique en 1<sup>ère</sup> rémission</li> <li>• Lymphome en 1<sup>ère</sup> rémission</li> <li>• Myélodysplasie en 1<sup>ère</sup> rémission sans leucémie aiguë, anémie réfractaire ou anémie réfractaire sidéroblastique</li> <li>• Myélome multiple en 1<sup>ère</sup> rémission</li> <li>• Syndrome myéloprolifératif en 1<sup>ère</sup> rémission sans leucémie</li> <li>• Syndrome lymphoprolifératif en 1<sup>ère</sup> rémission</li> <li>• Syndrome plasmoprolifératif en 1<sup>ère</sup> rémission</li> <li>• Tumeur solide en 1<sup>ère</sup> rémission</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie aiguë en 2<sup>ème</sup> rémission</li> <li>• Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée</li> <li>• Leucémie lymphoïde chronique en 2<sup>ème</sup> rémission</li> <li>• Lymphome en 2<sup>ème</sup> rémission</li> <li>• Syndrome myélodysplasique en 1<sup>ère</sup> rémission après leucémie ou anémie réfractaire avec excès de blastes ou leucémie myélomonocytaire chronique</li> <li>• Myélome multiple en 2<sup>ème</sup> rémission ou réponse partielle &gt; 90%</li> <li>• Syndrome lymphoprolifératif en 2<sup>ème</sup> rémission</li> <li>• Syndrome plasmoprolifératif en 2<sup>ème</sup> rémission</li> <li>• Tumeur solide en 2<sup>ème</sup> rémission</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stades plus avancés</li> </ul>

## **IV.H. Analyse statistique**

### **IV.H.1. Analyses descriptives**

En fonction de l'objectif recherché pour chaque analyse, les résultats des analyses descriptives sont présentés sous la forme de tableaux de fréquence et de tableaux croisés pour les variables discrètes, et des moments (valeurs moyennes, médianes et extrêmes, déviation standard) pour les variables continues.

### **IV.H.2. Analyses de la survie et de la mortalité**

#### **Calcul des probabilités de survie et de décès**

Les probabilités de survie, de survie sans progression de la maladie (Progression-Free Survival, ou PFS), de progression et de décès lié au traitement (Treatment-Related Mortality, ou TRM) ont été calculées afin de représenter la probabilité moyenne pour un individu de la population concernée de survivre (avec ou sans progression de la maladie) plus d'un certain nombre de jours, semaines, mois ou années après la greffe, de progresser ou de rechuter, ou de décéder pour une cause associée au traitement avant chaque intervalle de temps.

L'analyse de la progression de la maladie, effectuée uniquement sur la totalité de la population du registre, concerne non seulement la progression de la maladie chez un patient avec une maladie persistante, mais aussi une rechute survenue chez un patient après une rémission complète. La distribution de ces probabilités en fonction du temps est représentée de deux façons différentes :

- Sous la forme de courbes de survie, avec le cas échéant, son intervalle de confiance à 95% (dénotée IC95 dans le texte) ;
- En présentant les probabilités de survivre  $\geq 1$  an et  $\geq 5$  ans, ou de progresser ou de décéder avant 1 ou 5 ans; ces probabilités sont dénotées P(1) ou P(5) dans le texte et sont fournies avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les courbes de probabilités ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier en utilisant la procédure LIFETEST du logiciel SAS. Ces analyses de survie n'ont pas été ajustées pour l'effet possible d'autres variables, mais des analyses ont été effectuées

séparément pour les populations représentant les catégories de certaines variables lorsque cette stratification s'avérait nécessaire. Par exemple, des courbes de probabilités ont été calculées pour chacune des catégories d'âge, pour chacun des scores de gravité de la maladie et pour chacun des diagnostics. Lorsqu'une comparaison était pertinente, les probabilités de survie observées pour les catégories d'une variable ont été comparées en utilisant le test de *log-rank*. Le niveau d'erreur de type I ( $\alpha$ ) pour déterminer une différence statistiquement significative a été fixé à 5% pour un test bilatéral.

### Estimation des facteurs associés aux évènements étudiés

La force de l'association entre la probabilité d'observer un des événements recherchés et un certain nombre de facteurs de risque a été étudiée en utilisant un modèle de régression à risques proportionnels, ou modèle de Cox, en employant la procédure PHREG du logiciel SAS.

Les résultats des modèles de Cox sont présentés sous forme de tableaux présentant les effectifs N dans les catégories de chaque variable, les risques relatifs (et leur intervalle de confiance à 95%) obtenus dans l'analyse univariée pour chaque catégorie par rapport à la catégorie de référence, et les risques relatifs (et leur intervalle de confiance à 95%) pour l'analyse multivariée ajustée. Cette analyse multivariée permet d'évaluer l'effet de chacun des facteurs de risque sur la probabilité de survenue de l'événement étudié, ajusté pour l'effet des autres variables. Une analyse multivariée aboutit à la construction d'un «modèle» qui ne contient que les variables dont la contribution à la prédiction du risque sont significatives sur le plan statistique. Ceci signifie que la contribution d'une variable ne peut normalement pas être expliquée par son association aux autres variables reprises dans le modèle. Le seuil statistique alpha a été fixé à 5%, ce qui veut dire que la conclusion qu'il existe une association entre les catégories d'une variable et le risque de survenue de l'événement étudié est entachée d'une probabilité d'erreur de 5%.

Les variables testées dans les modèles de Cox ont été les suivantes : âge, sexe, type de greffe, séquence de la greffe, irradiation corporelle totale (TBI), matching HLA, type de greffon, score de maladie, manipulation du greffon, année de la greffe, taille du centre, GVH aiguë, GVH chronique. Ces variables ont été introduites dans les analyses de Cox sous la forme de  $n-1$  variables indicatrices  $\{0,1\}$ ,  $n$  étant le nombre de catégories de la variable initiale. Ces variables indicatrices ont été sélectionnées dans le modèle multivarié selon une procédure automatique basée sur un critère statistique ( $\alpha$  de 5%), les catégories d'une variable non représentées dans le modèle constituant la catégorie de référence. Dans les

tableaux de résultats, les catégories regroupées pour constituer la catégorie de référence ont été liées par une accolade.

L'analyse multivariée a été effectuée pour quatre événements :

- Mortalité (**SUR**) ;
- Mortalité ou progression de la maladie (**PFS**) ;
- Progression de la maladie (**PROG**) ;
- Mortalité liée à la toxicité du traitement (**TRM**).

## **V. POPULATION D'ETUDE**

### **V.A. Nombre de greffes par centre**

Un nombre total de 4.397 greffes réalisées de 1988 à 1999 ont été déclarées par les 24 centres participants. Six greffes ont été éliminées car il n'a pas été possible d'obtenir l'âge ou la date de naissance.

Cette information, nécessaire pour permettre la distinction entre greffes adultes et greffes pédiatriques, était indispensable pour ce travail. Celui-ci porte donc sur 4.391 greffes.

Le Tableau 5.1. présente le nombre total de greffes, le nombre de greffes pédiatriques et le nombre de greffes non apparentées réalisées dans chacun des centres.

Parmi les 24 centres, 16 ont effectué au moins une greffe pédiatrique, mais seulement six en ont effectué un nombre important (>50). Douze centres ont réalisé au moins une allogreffe non apparentée.

Tableau 5.1. Nombre de greffes réalisées dans chacun des centres

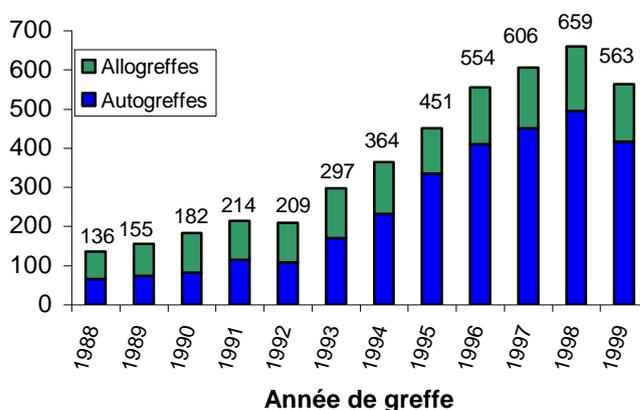
Numéro du centre	Centre	Nombre total de greffes	Nombre de greffes pédiatriques	Nombre de greffes non apparentées
1	ULG	439	56	52
2	Saint-Joseph Liège	36	0	0
3	UCL hématologie	430	13	32
4	UCL pédiatrie	199	196	28
5	UCL oncologie	119	0	0
6	Mont-Godinne	218	4	15
7	ULB Bordet	336	4	29
8	ULB Erasme	138	3	0
9	KUL	715	76	72
10	VUB	320	51	21
11	UIA	178	7	14
12	Stuyvenberg (Antwerpen)	120	1	0
13	Middelheim (Antwerpen)	53	2	0
14	Roeselaere	65	0	0
15	Charleroi	147	1	0
16	Brugge	236	2	5
17	Jolimont	85	1	0
18	ULB pédiatrie	103	101	4
19	RUG	345	77	46
20	Jumet	1	0	0
21	Hasselt	82	0	0
25	Citadelle Liège (adultes)	18	0	0
27	Tournai	5	0	0
28	Saint-Jean Bruxelles	3	0	0
<b>TOTAL</b>		<b>4.391</b>	<b>595</b>	<b>318</b>

## V.B. Nombre de greffes par année

Le nombre de greffes réalisées en Belgique a augmenté constamment de 1988 à 1998. Cette augmentation est principalement due à l'augmentation du nombre d'autogreffes, le nombre d'allogreffes augmentant de façon moins importante (Figure 5.1.). Il faut noter une diminution du nombre d'autogreffes en 1999.

L'origine de cette diminution n'est pas connue, mais elle concorde avec la diminution du nombre total d'autogreffes déclarées à l'EBMT, ainsi que l'a illustré la Figure 3.2.

Figure 5.1. Nombre de greffes réalisées par année



## V.C. Durée d'observation

La durée d'observation est disponible pour 4381 patients, la date de sortie ne pouvant être calculée pour 10 patients. La durée moyenne du suivi dans la cohorte est de 1,63 année, avec une déviation standard de 1,91 année et une valeur médiane de 0,93 année. La valeur du suivi la plus longue est de 13,41 ans.

Parmi les 595 enfants, la durée moyenne (déviations standard) du suivi est de 2,16 années (2,45) avec une médiane de 1,12 et une valeur maximale de 13,2 ans. Parmi les 3786 adultes, la durée moyenne (déviations standard) du suivi est de 1,54 année (1,80), avec une médiane de 0,91 et une valeur maximale de 13,41 ans.

Le délai moyen entre le diagnostic et la greffe a des valeurs moyennes (déviations standard) et médiane de 1,95 (2,76) et 0,90 années pour la population totale, de 1,82 (2,50) et 0,79 années pour les enfants et de 1,98 (2,80) et 0,9 années pour les adultes.

### V.D. Distribution par âge et sexe

La population d'étude comprend 2.331 (53,2%) patients de sexe masculin et 2.053 (46,8%) patients de sexe féminin. Le sexe est inconnu pour 7 patients. Le nombre (%) de patients âgés de moins de 18 ans, de 18 à 40 ans et de plus de 40 ans est respectivement de 595 (13,6%), 1.388 (31,6%) et 2.408 (54,8%). L'âge moyen (médian) est de 39,3 (42,1) ans, avec une déviation standard de 16,8 ans et des valeurs extrêmes de 0,1 et 76,0.

La distribution par âge et sexe est présentée au Tableau 5.2.

Tableau 5.2. Distribution par âge et sexe de la population d'étude (sexe inconnu pour 7 patients)

Age	Sexe		
	M	F	Total
<18 ans	346 (7,9%)	247 (5,6%)	593 (13,5%)
18-40 ans	760 (17,3%)	626 (14,3%)	1386 (31,6%)
>40 ans	1225 (27,9%)	1180 (26,9%)	2405 (54,9%)
<b>TOTAL</b>	<b>2331 (53,2%)</b>	<b>2053 (46,8%)</b>	<b>4384 (100%)</b>

## V.E. Indications des greffes

Les indications des greffes sont présentées au Tableau 5.3. L'information sur l'indication est manquante pour 3 greffes.

Tableau 5.3. Distribution du nombre de greffes par indication

Indication	Description	N	%
LMA	Leucémie myéloïde aiguë	656	14,9
LLA	Leucémie lymphoïde aiguë	364	8,3
LMC	Leucémie myéloïde chronique	335	7,6
LLC	Leucémie lymphoïde chronique	62	1,4
LNH	Lymphome non hodgkinien	929	21,2
HK	Maladie de Hodgkin	262	6,0
SMD	Syndrome myélodysplasique	137	3,1
MM	Myélome multiple	666	15,2
SMP	Syndrome myéloprolifératif	14	0,3
SLP	Syndrome lymphoprolifératif	2	0,1
SPP	Syndrome prolifératif plasmocytaire	17	0,4
AA	Anémie aplastique	83	1,9
SOL	Tumeur solide	742	16,9
GEN	Maladie génétique	111	2,5
AUTOIM	Maladie auto-immune	8	0,2
<b>TOTAL</b>		<b>4388</b>	<b>100,0</b>

La répartition des indications est comparable à celle décrite par l'activité de l'EBMT entre 1990 et 2000, après regroupement en 4 catégories. Les principales catégories sont les désordres lymphoprolifératifs (n=1.890, soit 43,2%) (39,7% pour l'EBMT), les leucémies (n=1.554, soit 35,3%) (36,5% pour l'EBMT), les tumeurs solides (n=742, soit 16,9%) (18,3% pour l'EBMT) et les maladies non malignes (n=202, soit 4,6%) (0,5% pour l'EBMT).

## V.F. Données manquantes

Tous les efforts ont été réalisés pour assurer l'exhaustivité et la cohérence des données collectées. Ainsi, plus de 90% des fiches individuelles ont fait l'objet de corrections par rapport à la version originale envoyée par les centres.

Les variables pour lesquelles, malgré ces efforts, un certain nombre de données sont manquantes, ainsi que le nombre et le pourcentage de celles-ci, sont présentées au Tableau 5.4.

Tableau 5.4. Nombre et pourcentage de données manquantes par variable

Variable	Description	Données manquantes	
		N	%
<b>BMTSEQ</b>	Séquence de la greffe	1	0,02%
<b>ETAPFS</b>	Progression de la maladie	1	0,02%
<b>DIAG</b>	Diagnostic principal	3	0,07%
<b>CATEG</b>	Catégorie du diagnostic	3	0,07%
<b>GREFFON</b>	Type de greffon	3	0,07%
<b>SEXE</b>	Sexe	7	0,16%
<b>SURVIE</b>	Dernière date de survie	7	0,16%
<b>DURSUR</b>	Durée de la survie	10	0,23%
<b>DCD1</b>	Cause principale de décès	5	0,29% <sup>1</sup>
<b>DONPAR</b>	Parenté du donneur	13	0,30%
<b>TBI</b>	Irradiation corporelle totale	26	0,59%
<b>DDIAG</b>	Date du diagnostic	33	0,75%
<b>MMAJGVH</b>	Mismatch majeur dans le sens de la GVH	27	1,89% <sup>2</sup>
<b>MMAJREJ</b>	Mismatch majeur dans le sens du rejet	27	1,89% <sup>2</sup>
<b>BMTCAUSE</b>	Cause de la 2 <sup>ème</sup> greffe ou de la greffe ultérieure	7	1,92% <sup>3</sup>
<b>DURPFS</b>	Durée de la maladie sans décès ni progression	87	1,98%
<b>AGVHGRAD</b>	Degré de GVH aiguë	33	2,31% <sup>2</sup>
<b>CGVHCLIN</b>	GVH chronique	34	3,32% <sup>4</sup>
<b>MMINGVH</b>	Mismatch mineur dans le sens de la GVH	107	7,49% <sup>2</sup>
<b>MMINREJ</b>	Mismatch mineur dans le sens du rejet	107	7,49% <sup>2</sup>

<sup>1</sup> parmi les décédés (n=1738)

<sup>2</sup> parmi les allogreffes (n=1428)

<sup>3</sup> parmi les 2<sup>ème</sup> greffes et greffes ultérieures (n=365)

<sup>4</sup> parmi les allogreffes avec survie à 100 jours (n=1024)

Le pourcentage le plus élevé de données manquantes est observé pour l'information concernant le mismatch mineur en cas d'allogreffes (7,49%). Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où la présence d'un mismatch mineur n'était pas systématiquement recherchée pour les greffes réalisées pendant les premières années couvertes par cette l'étude. Un nombre important de données manquantes existe également pour d'autres variables liées à la compatibilité d'une allogreffe : le degré de GVH aiguë (2,3%), la présence d'une GVH chronique (3,3%), et la présence d'un mismatch majeur soit

dans le sens d'une GVH soit dans le sens du rejet (1,9%). L'information concernant ces variables n'est pas immédiatement disponible dans les dossiers. Elle nécessite la recherche de plusieurs autres éléments d'information (par exemple, pour la GVH, des paramètres biologiques, de biopsie cutanée ou digestive...). On peut donc considérer que le pourcentage de 2 à 3% de données manquantes pour ces variables est peu élevé et témoigne globalement d'une bonne qualité des données.

L'information concernant la durée de la survie sans maladie ni progression dépend de la connaissance de la dernière date de suivi à laquelle on n'a pas constaté de décès, de rechute ou de progression de la maladie. Cette information n'a pas été mentionnée pour 87 cas, soit 2% des patients greffés. Une solution possible était de remplacer cette date soit par la dernière date où le patient a été vu vivant soit par le Data Lock Point. La principale conséquence de ces options aurait été de surestimer la durée de suivi et donc de sous-estimer le risque de décès ou de progression de la maladie (*Progression-Free Survival*) dans les analyses de survie. Comme déjà mentionné dans le chapitre IV, pour 62 patients ayant présenté une rechute ou une progression de la maladie, le délai entre la greffe et la survenue de cet événement a été fixé à 74% du délai avant la fin de la période d'observation, ce qui correspond à la valeur moyenne pour tous les patients pour lesquels ce délai est connu. Pour les 25 patients restant, les données nécessaires pour effectuer ce calcul n'étaient pas disponibles.

Pour les autres variables, le pourcentage de données manquantes est inférieur à 1%, ce qui est un résultat remarquable. Il reflète l'intérêt et la motivation des centres participants, ainsi que les efforts fournis pour la collecte des données. Il faut toutefois noter que le nombre de données manquantes est parfois supérieur dans certaines analyses, lorsque celles-ci ont nécessité la création de variables composées ou font intervenir plusieurs variables pour lesquelles il existe un manque de cohérence entre certaines valeurs.

## **V.G. Exhaustivité de la population d'étude**

Afin d'évaluer le nombre de greffes manquantes par rapport aux données recueillies, les chiffres ont été comparés aux données de remboursement fournies par l'INAMI en utilisant le code 318043K1020 afin d'identifier les greffes de cellules souches hématopoïétiques. Le tableau suivant compare pour les années 1988 à 1999 le nombre de greffes identifiées dans notre projet et celui fourni par l'INAMI.

Tableau 5.5. Nombre de greffes remboursées par l'INAMI et nombre de greffes déclarées dans le registre

Année de la greffe	INAMI	Registre	Différence Registre-INAMI
1988	165	136	-29
1989	202	155	-47
1990	227	182	-45
1991	262	214	-48
1992	288	209	-79
1993	314	297	-17
1994	345	364	+19
1995	500	451	-49
1996	504	554	+50
1997	507	606	+99
1998	750	659	-91
1999	588	564	-24
<b>TOTAL</b>	<b>4652</b>	<b>4391</b>	<b>-261</b>

Il existe donc une discordance de 261 greffes entre les données de l'INAMI et le nombre de greffes incluses dans le registre, ce qui ne représente que 5,6% par rapport au nombre de greffes remboursées par l'INAMI.

Il faut toutefois noter une différence importante entre les deux sources d'information : comme mentionné au chapitre IV, une réinjection de cellules souches chez un même patient est comptabilisé comme une nouvelle greffe dans les données de l'INAMI lorsqu'elle fait l'objet d'un remboursement séparé, alors qu'elle ne fait pas l'objet d'un enregistrement séparé dans le registre des greffes de moelle. Il faut également noter qu'un centre de greffes localisé à Alost ne participe pas au registre. Ce centre a réalisé 30 greffes autologues sur la période couverte par notre registre.

Ces explications ne sont cependant pas suffisantes. En effet, les réinjections de cellules souches autologues n'existaient pas dans les premières années de l'étude et le centre d'Alost ne réalisait pas de greffes à l'époque. On peut suspecter une légère sous-évaluation du nombre de greffes rapportées au registre malgré tous les efforts réalisés. On peut également craindre des erreurs de facturation des greffes à l'INAMI. Par exemple les perfusions de lymphocytes (DLI) ne sont pas comptabilisées comme greffe dans notre registre. De plus, les données fournies par l'INAMI par année comptabilisent en fait des

greffes qui ont été réalisées l'année précédente et des greffes réalisées la même année. Un exemple est donné dans le tableau ci-dessous (source : INAMI).

<b>NOMENCLATURE 318043</b>					
<b>Année de comptabilisation</b>	<b>Année de prestation</b>	<b>Dépenses en euros</b>	<b>Nombre de greffes</b>		<b>Prestations fournies</b>
<b>1999</b>	1998	254.821,68	139		<b>591 en 1999</b>
	1999	799.941,97	449	449	
<b>Total en 1999</b>		1.054.763,65	588		
<b>2000</b>	1999	264.126,04	142	142	<b>643 en 2000</b>
	2000	896.827,76	476	476	
<b>Total en 2000</b>		1.160.953,80	618		
<b>2001</b>	2000	314.526,15	167	167	<b>621 en 2001</b>
	2001	892.356,40	466	499	
<b>Total en 2001</b>		1.206.882,55	633		
<b>2002</b>	2001	233.320,99	122	122	<b>572 en 2002</b>
	2002	835.231,55	433	433	
<b>Total en 2002</b>		1.068.552,54	555		
<b>2003</b>	2002	272.763,23	139	139	
	2003	935.283,96	468	468	
<b>Total en 2003</b>		1.208.047,19	607		

Le tableau montre qu'il existe chaque année un déplacement de la comptabilisation d'un certain nombre de greffes vers l'année suivante. Cette caractéristique peut entraîner une légère sous-estimation du nombre total des greffes comptabilisées sur une période donnée si le nombre de greffes augmente avec le temps, ce qui est observé dans le registre belge.

Les données du registre ont également été comparées au tableau que chaque centre rentre à l'EBMT.

Tableau 5.6. Nombre de greffes déclarées à l'EBMT et nombre de greffes déclarées dans le registre

<b>Année de la greffe</b>	<b>EBMT</b>	<b>Registre</b>	<b>Différence Registre-EBMT</b>
1988	140	136	-4
1989	163	155	-8
1990	197	182	-15
1991	223	214	-9
1992	224	209	-15
1993	306	297	-9
1994	382	364	-18
1995	485	451	-34
1996	532	554	+22
1997	619	606	-13
1998	668	659	-9
1999	578	564	-14
<b>TOTAL</b>	<b>4517</b>	<b>4391</b>	<b>-126</b>

On observe une différence de 126 greffes manquantes dans le registre par rapport au nombre de greffes rapportées par chaque centre à l'EBMT, ce qui représente 2,8%. Cette différence peut être acceptée si l'on considère qu'un nombre plus important de données ont été demandées dans le registre.

## VI. RESULTATS

### **VI.A. Population totale du registre**

#### Introduction

L'objectif principal du travail est d'analyser les données des greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées en Belgique entre 1988 et 1999, afin de rechercher le type de greffes réalisées, les indications des greffes et les résultats obtenus sur le plan de la survie.

Cette section de chapitre VI.A. concerne la population totale du registre et se divise en 4 parties :

- Analyse de la survie sans progression de la maladie (**PFS**) ;
- Analyse de la survie globale (**SUR**) ;
- Analyse de la progression ou rechute de la maladie (**PROG**) ;
- Analyse de la mortalité liée au traitement (**TRM**).

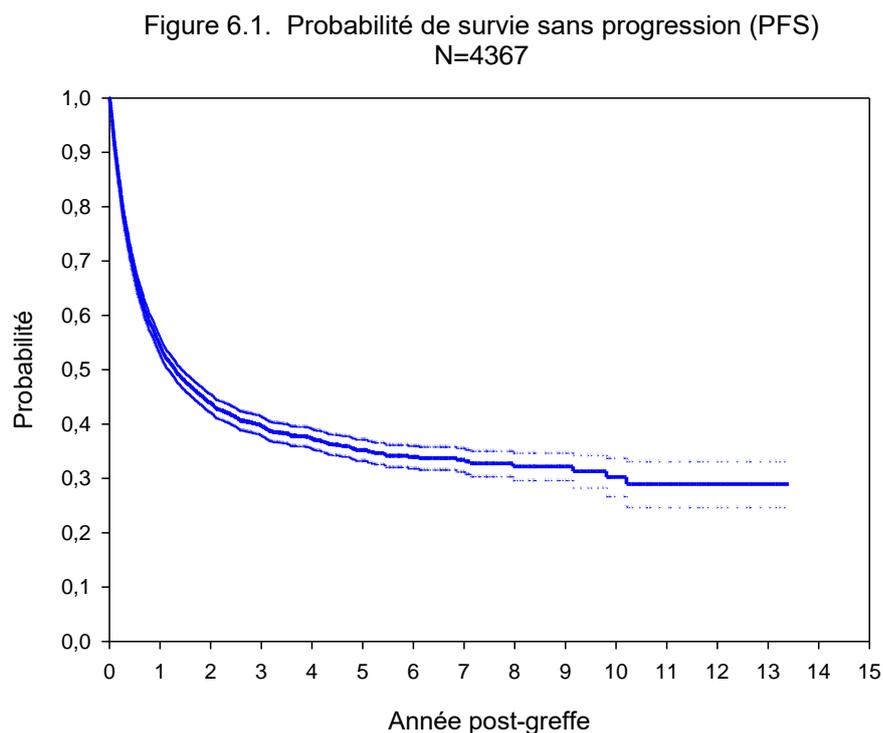
Pour chacune de ces parties, les analyses suivantes ont été effectuées :

- Présentation des courbes de survie (PFS, SUR, PROG, TRM) ;
- Analyse des variables associées aux probabilités de PFS, SUR, PROG et TRM ;
- Analyses comparées des autogreffes et des allogreffes (en excluant les allogreffes non apparentées dont les résultats sont présentés dans la section VI.C de ce chapitre) ;
- Analyse par catégorie d'âge pour la PFS et la SUR.

## VI.A.1. Analyse de la survie sans progression de la maladie (PFS)

### Courbe de survie

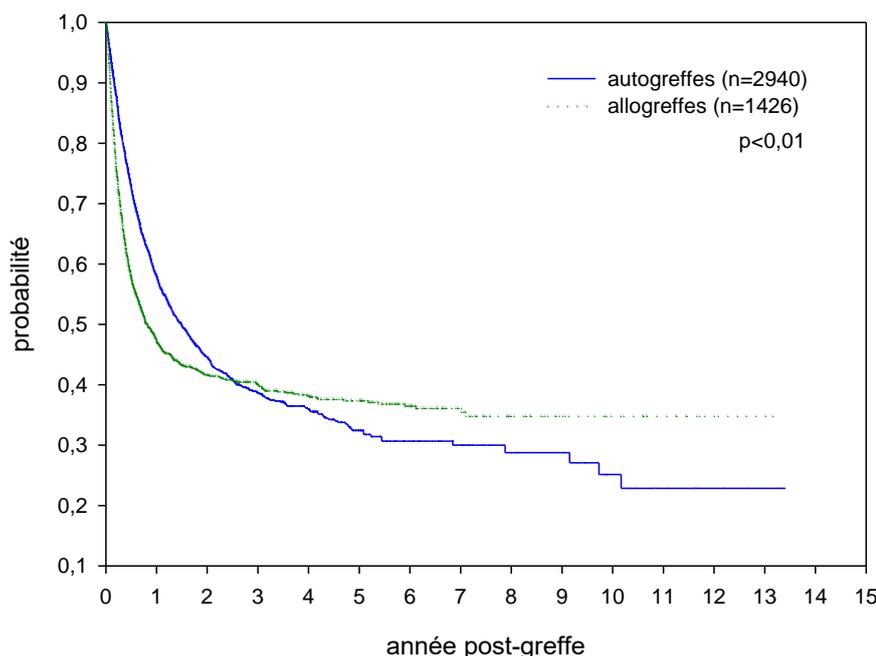
Un décès ou une progression de la maladie a été observé chez 2262 des 4367 patients (51,8%) pour lesquels les dates de décès et de progression de la maladie sont connues. La courbe de survie et son intervalle de confiance à 95% sont présentés à la Figure 6.1.



La probabilité de survie sans progression diminue fortement durant les deux premières années. Cette diminution est plus faible par la suite. Les probabilités à 1 et 5 ans sont de 0,54 (IC95 : 0,53-0,56) et de 0,35 (0,33-0,37). A la fin de la durée maximale de suivi (13,4 ans), la probabilité de survie sans progression de la maladie est de 0,29 (IC95 : 0,25-0,33).

Les courbes de survie de la Figure 6.2 montrent comment la survie évolue en fonction du type de greffe réalisée. Une mini-greffe réalisée chez une femme de 47 ans a été exclue de cette analyse. On observe ici aussi une décroissance plus rapide de la survie durant la première année pour les allogreffes, avec une stabilisation plus rapide 2 ou 3 ans après la greffe. Le croisement des deux courbes se réalise à 2,5 ans, avec une probabilité de 0,41 pour les deux types de greffes.

Figure 6.2. Survie sans progression de la maladie (PFS) :  
courbe de survie par type de greffe



Pour les autogreffes, la survie sans progression de la maladie est de 0,58 (0,56-0,60) à 1 an et de 0,32 (0,30-0,35) à 5 ans. Pour les allogreffes, ces probabilités sont respectivement de 0,47 (0,44-0,50) et de 0,37 (0,35-0,40).

Malgré leur croisement, il existe une différence statistiquement significative entre les deux courbes ( $p < 0,01$ ), attribuable à un excès de décès dans les allogreffes dans la première partie de la courbe dans laquelle sont rassemblées la majorité des observations. Au-delà de trois ans, il y a un excès de décès, par rechute, dans les autogreffes.

### Analyse des facteurs de risque de décès ou de progression

Le Tableau 6.1. montre les variables associées de façon statistiquement significative au risque de décès ou de progression dans un modèle de Cox multivarié.

Tableau 6.1. Variables associées au risque de décès ou de progression (PFS) dans l'entièreté de la population

Variable	Sujets	Décès/ progres- sion	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N		N	RR	IC95%	p	RR	IC95%
<b>Age</b>								
<18 ans	594	281	Réf.			Réf.		
18-40 ans	1378	740	1,32	1,15-1,52	<0,01	1,18	1,02-1,37	0,03
>40 ans	2395	1241	1,28	1,13-1,46	<0,01	1,26	1,08-1,46	<0,01
<b>Type de greffe</b>								
autogreffe	2939	1445	Réf.			Réf.		
allogreffe – jumeau/fratrie	986	502	0,99	0,89-1,09	0,79	1,18	1,04-1,33	0,01
autre allogreffe familiale	114	72	1,41	1,11-1,78	<0,01	1,74	1,36-2,23	<0,01
allogreffe non apparentée	318	236	2,06	1,80-2,37	<0,01	2,20	1,87-2,59	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	4109	2063	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	258	199	2,37	2,05-2,74	<0,01	1,62	1,39-1,90	<0,01
<b>Greffon</b>								
PBSC uniquement	2471	1142	0,79	0,64-0,97	0,02	0,82	0,73-0,93	<0,01
autre	1896	1120	Réf.			Réf.		
<b>Année de la greffe</b>								
≤ 1995	1993	1208	Réf.			Réf.		
> 1995	2374	1054	0,87	0,80-0,95	<0,01	0,89	0,80-0,98	0,02
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	201	58	Réf.			Réf.		
score 1	1487	593	1,50	1,15-1,96	<0,01	1,85	1,38-2,49	<0,01
score 2	805	440	2,43	1,85-3,20	<0,01	2,91	2,15-3,92	<0,01
score 3	1874	1181	3,50	2,69-4,56	<0,01	4,37	3,25-5,88	<0,01

L'âge, le type de greffe, la séquence de la greffe et le score de la maladie sont des variables associées à un risque accru de décès ou de progression, tandis que l'utilisation de cellules souches périphériques et l'année de la greffe (>1995) sont des variables associées à un risque moindre. Ce dernier résultat est intéressant dans la mesure où il est observé dans une analyse multivariée qui tient compte de l'effet des autres variables. D'autre part, les résultats des analyses univariée (0,87) et multivariée (0,89) sont comparables, ce qui indique que l'amélioration du pronostic après 1995 est peu dépendante des autres caractéristiques des greffes et des patients greffés.

Par contre, on observe, dans l'analyse multivariée, une diminution importante du risque relatif de décès ou de progression pour la variable indiquant la séquence de la greffe (analyse univariée : 2,37, analyse multivariée : 1,62). Ceci s'explique par l'association de cette variable avec le score de la maladie, puisque 92,8% des 2<sup>èmes</sup> greffes hors protocole et 59,3% des 1<sup>ères</sup> greffes ou 2<sup>èmes</sup> greffes par protocole ont un score 2 ou 3 de la maladie, et que, par ailleurs, un score 2 et un score 3 de la maladie sont associés avec un risque respectivement 2 et 3 fois plus élevé de décès ou de progression de la maladie.

Le risque est également plus élevé dans les allogreffes non-apparentées (RR de 2,20) et les allogreffes provenant d'un donneur familial autre que de la fratrie (RR de 1,74). L'accroissement du risque avec l'âge (1,26 pour les patients âgés de plus de 40 ans par rapport aux patients de moins de 18 ans) est plus modéré, et l'on doit surtout à la grande taille de l'échantillon d'observer une différence statistiquement significative.

Il est également instructif d'examiner les variables qui, en analyse multivariée, ne montrent pas d'association avec le risque de décès ou de progression. Cette absence d'association peut s'expliquer soit parce qu'il s'agit d'une caractéristique de la population étudiée, soit parce que leur effet est pris en compte par une autre variable. Dans le premier cas, il n'existe pas non plus d'association en analyse univariée ; dans le deuxième cas, il existe une association statistiquement significative dans l'analyse univariée qui n'est pas retrouvée dans l'analyse multivariée. Le Tableau 6.2. montre ces variables.

Tableau 6.2. Variables non associées en analyse multivariée au risque de décès ou de progression (PFS) dans l'entièreté de la population

Variable	Sujets	Décès/ progression	Analyse univariée (non ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p
<b>Sexe</b>					
masculin	2319	1223	Réf.		
féminin	2041	1037	0,96	0,88-1,04	0,27
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	4045	2080	Réf.		
oui	322	182	1,08	0,93-1,26	0,32
<b>Taille du centre (nombre total de greffes)</b>					
petit (<20/an)	768	352	Réf.		
moyen (20-39/an)	1684	871	1,31	1,16-1,48	<0,01
grand (>40/an)	1915	1039	1,30	1,15-1,47	<0,01
<b>TBI</b>					
non	2870	1404	Réf.		
oui	1471	841	1,14	1,05-1,25	<0,01
<b>Matching HLA</b>					
pas de mismatch majeur	4317	2231	Réf.		
mismatch majeur	73	53	1,61	1,22-2,14	<0,01

En analyse univariée, une irradiation corporelle totale, la présence d'un mismatch et la taille du centre sont des variables associées statistiquement, bien que faiblement, associées au risque de décès ou de progression. Par contre, le sexe et la manipulation du greffon ne sont pas du tout associés au risque de décès ou de progression.

Le Tableau 6.3. compare les facteurs de risque identifiés en analyse multivariée pour les autogreffes et les allogreffes. Trois variables sont retrouvées dans les deux modèles : la séquence de la greffe, avec un risque relatif semblable pour les deux types de greffe (1,64 et 1,61), le score de la maladie, avec un risque relatif pour le score 3 de 2,52 pour les autogreffes et de 3,74 pour les allogreffes, et l'année de la greffe, les greffes effectuées après 1995 étant associées à une réduction de 13% à 14% du risque de décès ou de progression de la maladie. Pour les autogreffes uniquement, l'utilisation de cellules souches périphériques et la manipulation du greffon sont également associées à une réduction du risque. Le résultat concernant la manipulation du greffon n'avait pas été retrouvé dans la population totale.

Tableau 6.3. Facteurs de risque de décès ou de progression de la maladie (PFS) retrouvés en analyse multivariée pour les autogreffes et les allogreffes

Variable	Autogreffes			Allogreffes		
	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Greffon</b> PBSC uniquement autre	0,81 Réf.	0,71-0,93	<0,01	NSS		
<b>Manipulation du greffon</b> non oui	Réf. 0,78	0,62-0,99	0,04	NSS		
<b>Séquence de la greffe</b> 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole >2 greffes sauf protocole	Réf. 1,64	1,31-2,05	<0,01	Réf. 1,61	1,30-2,00	<0,01
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b> score 0 score 1 score 2 score 3	} Réf. 1,53 2,52			Réf. 1,73 2,70 3,74	1,24-2,43 1,92-3,81 2,67-5,25	<0,01 <0,01 <0,01
<b>Année de la greffe</b> < 1995 > 1995	Réf. 0,87	0,77-0,99	0,03	Réf. 0,86	0,74-1,00	0,05
<b>Age</b> <18 ans 18-40 ans >40 ans	NSS			Réf. 1,46 1,63	1,20-1,79 1,32-2,03	<0,01 <0,01
<b>Type de greffe</b> allogreffe – jumeau/fratrie autre allogreffe familiale allogreffe non apparentée	NA			0,59 } Réf	0,50-0,69	<0,01
<b>GVH aiguë</b> absente modérée sévère	NA			Réf. 0,73 1,53	0,62-0,86 1,26-1,85	<0,01 <0,01

NSS : non statistiquement significatif – NA : non applicable

Le type de greffe et la présence d'une GVH aiguë sont des variables qui ne sont pertinentes que pour les allogreffes. Une allogreffe effectuée à partir d'un membre de la fratrie HLA compatible est associée à un risque décès ou de progression inférieur de 41% par rapport aux autres allogreffes.

Les résultats concernant la GVH aiguë montrent que le risque de décès ou de progression est moins important en présence de GVH aiguë modérée qu'en son absence, alors qu'une GVH aiguë sévère est de mauvais pronostic.

## Analyse des autogreffes et des allogreffes

Des analyses plus détaillées ont été effectuées pour les autogreffes par type de greffon et pour les allogreffes par origine du donneur, sauf pour les allogreffes à partir de donneurs non apparentés qui sont examinées dans le chapitre VI.C.

Les analyses pour les **autogreffes** (Tableau 6.4.) montrent les résultats suivants.

- Pour les patients recevant de la moelle comme greffon, seules deux variables sont statistiquement associées au risque de décès ou de progression de la maladie : la séquence de la greffe, avec un risque relatif de 2,08 (1,19-3,63) pour les patients avec  $\geq 2$  greffes (sauf protocole) par rapport aux patients recevant une première greffe ou une deuxième greffe par protocole, et le score de la maladie avec des RR de 2,65 (2,04-3,45) pour les greffes de score 3 et de 1,62 (1,19-2,21) pour les greffes de score 2 par rapport aux greffes de score 0 ou 1 .
  
- Pour les patients recevant des cellules souches périphériques comme greffon, un RR statistiquement significatif est également retrouvé pour les variables « séquence de la greffe » et « score de la maladie », avec des valeurs de RR comparables à celles observées pour les patients recevant de la moelle. De plus, la taille du centre est importante, avec un RR de 0,79 (0,69-0,92) pour les centres de grande taille réalisant une moyenne de plus de 30 autogreffes par an, par rapport aux centres réalisant un plus faible nombre de greffes.

Tableau 6.4. Analyse multivariée des facteurs de risque de décès ou de progression (PFS) pour les autogreffes en fonction du greffon

<b>Greffon</b> <b>Variable</b>	<b>Sujets</b>	<b>Décès/ progres- sion</b>	<b>Analyse univariée (non ajustée)</b>			<b>Analyse multivariée (ajustée)</b>		
	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Moelle</b>								
<i>Séquence de la greffe</i> 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	545	334	Réf.			Réf.		
≥2 greffes sauf protocole	16	14	2,39	1,40-4,09	<0,01	2,08	1,19-3,63	<0,01
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>								
score 0	1	0	} Réf.			} Réf.		
score 1	184	82						
score 2	130	78	1,61	1,18-2,21	<0,01	1,62	1,19-2,21	<0,01
score 3	246	188	2,72	2,09-3,55	<0,01	2,65	2,04-3,45	<0,01
<b>Cellules souches périphériques</b>								
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>								
score 0	9	3	Réf.			} Réf.		
score 1	699	217	0,87	0,28-2,72	0,81			
score 2	382	156	1,30	0,41-4,06	0,66	1,48	1,20-1,82	<0,01
score 3	1145	627	2,28	0,73-7,10	0,15	2,56	2,19-3,00	<0,01
<i>Séquence de la greffe</i> 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	2135	933	Réf.			Réf.		
≥2 greffes sauf protocole	100	70	2,15	1,68-2,74	<0,01	1,51	1,18-1,94	<0,01
<i>Taille du centre (nombre d'autogreffes)</i>								
petit (<15/an)	335	158	Réf.			} Réf.		
moyen (15-29/an)	1364	613	1,02	0,86-1,21	0,08			
grand (≥30/an)	536	232	0,81	0,66-1,00	0,04		0,79	0,69-0,92

En ce qui concerne les **allogreffes** (Tableau 6.5.), on constate :

- Parmi les patients recevant une allogreffe d'un frère ou d'une sœur, le risque de décès ou de progression de la maladie est statistiquement accru pour les patients âgés de 18 à 40 ans (RR = 1,70) et de plus de 40 ans (RR = 1,71) par rapport aux patients de < 18 ans, pour les patients recevant une deuxième greffe (RR=1,69), pour les patients présentant une GVH aiguë sévère (RR = 2,23 par rapport aux patients sans GVH aiguë ou avec une GVH aiguë modérée) et pour les patients avec une maladie de score 1 (RR =2,00), 2 (RR=3,68) ou 3 (RR=4,42).
  
- Parmi les patients recevant une allogreffe d'un autre membre de la famille, seul l'âge est associé à un risque fortement accru de décès ou de progression de la maladie : 6,03 (2,67-13,59) pour la catégorie 18-40 ans et 4,40 (1,97-9,82) pour la catégorie >40 ans (la largeur des intervalles de confiance dénote la petite taille des effectifs dans chacune de ces catégories). La réalisation d'une allogreffe dans les grands centres (>15 allogreffes par an) est associée à une réduction importante du risque, puisque le RR est de 0,44 (0,22-0,88) par rapport aux centres réalisant moins de 15 greffes par an. Une greffe de score 1 est également associée à une diminution du risque (0,43) par rapport aux autres scores.

Tableau 6.5. Analyse multivariée des facteurs de risque de décès ou de progression (PFS) pour les allogreffes en fonction du donneur

Donneur Variable	Sujets	Décès/ progres- sion	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)			
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p	
<b>Jumeaux ou fratrie</b>									
<i>Age</i>									
<18 ans	222	72	Réf.			Réf.			
18-40 ans	399	222	2,14	1,64-2,79	<0,01	1,70	1,27-2,29	<0,01	
>40 ans	349	204	2,49	1,91-3,26	<0,01	1,71	1,27-2,31	<0,01	
<i>Séquence de la greffe</i>									
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	893	439	Réf.			Réf.			
≥2 greffes, sauf protocole	77	59	2,64	2,00-3,47	<0,01	1,69	1,27-2,27	<0,01	
<i>GVH aiguë</i>									
absente	459	213	Réf.			} Réf.			
modérée	386	192	0,98	0,80-1,19	<0,01		2,23		
sévère	117	89	2,16	1,69-2,77	<0,01			1,77-2,81	<0,01
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>									
score 0	128	26	Réf.			Réf.			
score 1	426	190	2,50	1,66-3,76	<0,01	2,00	1,26-3,17	<0,01	
score 2	145	91	4,59	2,97-7,11	<0,01	3,68	2,28-5,94	<0,01	
score 3	271	191	6,17	4,09-9,31	<0,01	4,42	2,76-7,01	<0,01	
<b>Autres allogreffes familiales</b>									
<i>Age</i>									
<18 ans	42	19	Réf.			Réf.			
18-40 ans	24	21	2,73	1,46-5,11	<0,01	6,03	2,67-13,59	<0,01	
>40 ans	20	16	2,22	1,14-4,32	<0,01	4,40	1,97-9,82	<0,01	
<i>Taille du centre (nombre d'allogreffes)</i>									
petit (<15/an)	26	18	Réf.			Réf.			
grand (≥15/an)	60	38	0,90	0,51-1,57	0,70	0,44	0,22-0,88	0,02	
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>									
score 1	23	12	0,85	0,37-1,93	0,69	} Réf.	0,22-0,85	0,01	
score 0	21	11	Réf.						
score 2	20	14	1,16	0,53-2,56	0,71				
score 3	22	19	2,14	1,00-4,53	0,05				

### Analyse par catégorie d'âge

Le Tableau 6.1. a montré que l'âge intervient de façon statistiquement significative comme une variable prédictive du risque de survie sans progression de la maladie, avec un risque supérieur observé pour les groupes d'âge 18-40 ans et >40 ans par rapport aux enfants âgés de moins de 18 ans. Il était intéressant d'examiner dans quelle mesure cette association du risque avec l'âge varie en fonction des indications de la greffe des cellules souches hématopoïétiques. C'est pourquoi les probabilités de survie sans progression de la maladie ont été calculées pour chaque indication séparément chez les enfants (<18 ans) et les adultes ( $\geq 18$  ans). Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.6.

Tableau 6.6. Survie sans progression de la maladie : comparaison enfants-adultes, par indication

Diagnostic	Age	Effectifs	Décès ou progression	P (1)	IC95	P (5)	IC95	p
<b>LMA</b>	Enfants	98	48	0,53	0,43-0,63	0,46	0,35-0,57	0,03
	Adultes	557	339	0,44	0,40-0,48	0,35	0,31-0,39	
<b>LLA</b>	Enfants	139	83	0,46	0,37-0,54	0,35	0,26-0,44	0,25
	Adultes	223	145	0,42	0,35-0,49	0,29	0,22-0,36	
<b>LMC</b>	Enfants	24	12	0,52	0,30-0,74	0,30	0,01-0,58	0,21
	Adultes	307	194	0,46	0,40-0,52	0,27	0,22-0,36	
<b>LNH</b>	Enfants	43	18	0,64	0,50-0,79	0,56	0,41-0,72	0,15
	Adultes	885	430	0,56	0,52-0,59	0,39	0,35-0,44	
<b>HK</b>	Enfants	17	6	0,81	0,61-1,00	0,47	0,16-0,79	0,18
	Adultes	243	122	0,57	0,50-0,63	0,36	0,28-0,45	
<b>SMD</b>	Enfants	16	10	0,38	0,14-0,61	0,38	0,14-0,61	0,52
	Adultes	117	77	0,38	0,29-0,47	0,38	0,14-0,61	
<b>SMP</b>	Enfants	2	2	0,50	0,00-1,00	0,00	0,00-0,00	0,62
	Adultes	12	6	0,58	0,30-0,86	0,47	0,16-0,77	
<b>AA</b>	Enfants	42	14	0,72	0,58-0,86	0,62	0,46-0,78	0,14
	Adultes	40	18	0,60	0,45-0,76	0,40	0,14-0,65	
<b>TUMSOL</b>	Enfants	105	65	0,44	0,34-0,54	0,27	0,14-0,39	0,26
	Adultes	634	303	0,58	0,53-0,62	0,22	0,12-0,32	
<b>GEN</b>	Enfants	105	22	0,80	0,72-0,88	0,79	0,71-0,87	0,77
	Adultes	6	1	0,83	0,54-1,00	0,83	0,54-1,00	
<b>AUTOIMM</b>	Enfants	3	1	0,67	0,13-1,00	0,67	0,13-1,00	0,99
	Adultes	5	2	0,60	0,17-1,00	0,60	0,17-1,00	

Ces résultats montrent de façon générale une meilleure probabilité de survie sans progression pour les enfants quoique la différence ne soit significative que pour les LMA. Cette comparaison entre enfants et adultes a cependant une valeur limitée en raison des proportions différentes d'allogreffes et d'autogreffes entre enfants et adultes.

### Analyse par pathologie

Des analyses multivariées ont été effectuées séparément pour certains groupes de patients définis en fonction de leur pathologie et type de greffe : les autogreffes de PBSC pour les myélomes, les cancers du sein, les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin, les autogreffes pour les leucémies aiguës et les LMA, et les allogreffes pour les leucémies aiguës, les leucémies myéloïdes chroniques et les maladies non cancéreuses.

Pour les *autogreffes de PBSC pour myélome*, les variables retenues dans le modèle multivarié ont été une deuxième autogreffe ou une greffe subséquente, avec un RR de 2,37 (IC95 : 1,64 - 3,43) par rapport à une première greffe, et le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,42 (0,28 - 0,61) et de 0,60 (0,42 - 0,85) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3.

Pour les *autogreffes de PBSC pour cancer du sein*, les variables retenues dans le modèle multivarié ont été la catégorie d'âge de 18 à 40 ans, avec un RR de 1,43 (IC95 : 1,03 – 1,99) par rapport aux autres catégories d'âge, le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,18 (0,13–0,25) et de 0,28 (0,16–0,50) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3, et la taille du centre avec un RR de 0,67 (IC de 0,46-0,98) pour les autogreffes réalisées dans des centres effectuant plus de 30 autogreffes par an (grand centre) par rapport aux centres effectuant un nombre inférieur de greffes.

Pour les *autogreffes de PBSC pour lymphome non hodgkinien*, les variables retenues dans le modèle multivarié ont été le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,33 (0,24–0,45) et de 0,52 (0,37–0,73) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3 et la taille du centre avec un RR de 0,66 (IC de 0,48-0,90) pour les autogreffes réalisées dans des centres effectuant plus de 30 autogreffes par an (grand centre) par rapport aux centres petits ou moyens.

Pour les *autogreffes de PBSC pour maladie de Hodgkin*, la seule variable retenue est la taille du centre avec un RR de 3,59 (1,66–7,77) pour les greffes réalisées dans des centres effectuant entre 15 et 29 autogreffes par an par rapport aux autres centres.

Pour les *autogreffes pour leucémie aiguë*, les variables retenues dans le modèle multivarié sont la manipulation du greffon avec un RR de 0,47 (0,23–0,98) et le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,27 (0,20–0,37) et de 0,51 (0,35–0,75) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3.

Pour les *autogreffes pour LMA*, les variables retenues dans le modèle multivarié sont le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,32 (0,21–0,47) et de 0,52 (0,32–0,84) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3, et la taille des centres avec un RR respectivement de 1,94 (1,04-3,62) et de 2,23 (1,16–4,28) pour les centres effectuant entre 15 et 29 autogreffes (centre moyen) et plus de 30 autogreffes par an (grand centre) par rapport aux centres effectuant moins de 15 autogreffes par an (petit centre).

Pour les *allogreffes réalisées pour leucémie aiguë*, plusieurs variables ont été retenues dans le modèle multivarié : un âge supérieur à 40 ans (RR de 1,35, IC95 de 1,07 à 1,72), une allogreffe dont le donneur est un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique (RR de 0,59, IC95 de 0,47 à 0,74), une deuxième greffe ou une greffe subséquente (RR de 1,59, IC95 de 1,16 à 2,18), un score 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,39 [0,30-0,50] et 0,64 [0,49-0,84] par rapport au score 3 de la maladie) et une GVH aiguë modérée par rapport à une GVH absente ou sévère (RR de 0,74, IC95 de 0,60-0,91).

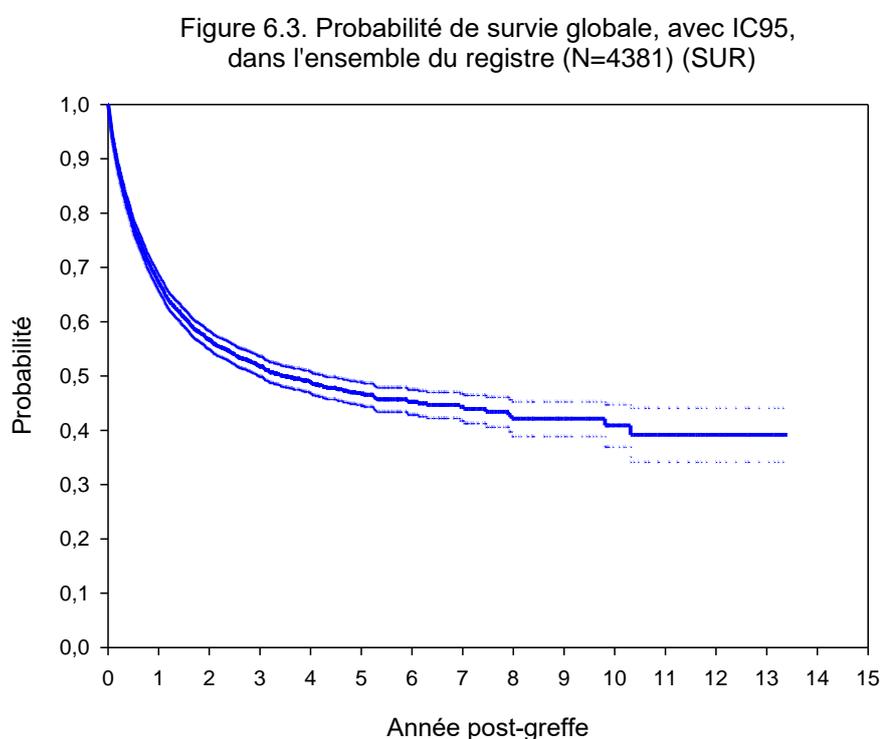
En ce qui concerne *les allogreffes pour leucémie myéloïde chronique*, les variables associées au risque de décès ou de progression sont un centre effectuant  $\geq 15$  greffes/an (RR de 0,60, IC95 de 0,42-0,86) un score 1 et 2 de la maladie par rapport au score 3 de la maladie (RR de respectivement 0,27 [0,16-0,45] et 0,53 [0,30-0,94]), un mismatch dans le sens de la GVH ou dans le sens du rejet (RR de 1,69 [1,08-2,65] et une GVH aiguë modérée et sévère par rapport à une GVH absente (RR de respectivement 0,57 [0,39-0,82] et 1,98 [1,33-2,94]).

Pour les *allogreffes réalisées pour maladie non cancéreuse*, l'analyse multivariée reprend l'âge (RR de respectivement 2,71 [1,33-5,54] et 4,43 [1,58-12,45] pour un âge de 18-40 et de >40 ans en comparaison avec un âge inférieur), la source du donneur (RR de 0,27, IC95 de 0,15-0,51 pour un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique par rapport aux autres types de donneur), une deuxième greffe ou une greffe subséquente (RR de 5,57, IC95 de 2,23-14,00), et une GVH aiguë sévère par rapport à une GVH absente ou modérée (RR de 2,93, IC95 de 1,29-6,63).

## VI.A.2. Analyse de la survie globale (SUR)

### Courbe de survie

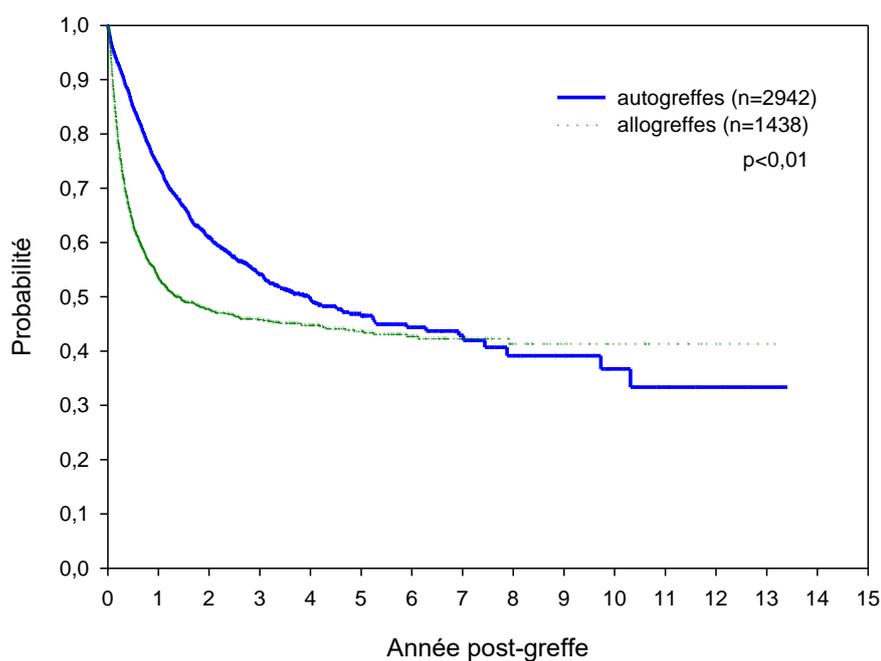
Parmi les 4381 patients ayant reçu une transplantation de cellules hématopoïétiques et pour lesquels la durée de suivi est connue, 1734 (39,6%) sont décédés. La probabilité de survie globale calculée selon la méthode de Kaplan-Meier est de 0,67 (IC95 : 0,66-0,69) un an après la greffe et de 0,47 (IC95 : 0,45-0,49) cinq ans après la greffe. L'évolution de la courbe de survie globale en fonction du nombre d'années après la greffe est montrée à la Figure 6.3.



La Figure 6.3. montre que la survie diminue fortement durant la première année post-greffe puis de façon plus progressive. La durée de survie médiane (à laquelle 50% des patients sont décédés) est de 3,4 ans. Après 5 ans, la survie diminue de façon moins importante. Elle est de 0,39 à la fin de la durée maximale de suivi (13,4 ans).

La probabilité de survie est statistiquement meilleure dans les 5 premières années parmi les autogreffes que les allogreffes (Figure 6.4). Un an après la greffe, les probabilités de survie sont en effet respectivement 0,74 (0,72-0,76) et 0,53 (0,51-0,56), tandis qu'elles sont de 0,47 (0,43-0,50) et de 0,44 (0,41-0,47) à 5 ans. Il faut noter que les deux courbes se croisent après un délai de 7 ans, avec une probabilité de survie de 0,42. Ceci s'explique par le fait que la survie continue à décroître de façon continue chez les patients avec une autogreffe. Dans les allogreffes, la survie chute rapidement pendant les trois premières années puis diminue plus lentement.

Figure 6.4. Survie globale : courbe de survie, par type de greffe (SUR)



### Analyse des facteurs de risque de mortalité

Les résultats du modèle final de l'analyse des facteurs de risque sont présentés dans le Tableau 6.7.

Tableau 6.7. Variables retenues dans l'analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité (SUR) dans l'entièreté de la population

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Type de greffe</b>								
autogreffe	2941	1008	Réf.			Réf.		
allogreffe – jumeau/fratrie	993	431	1,28	1,14-1,43	<0,01	1,34	1,18-1,54	<0,01
autre allogreffe familiale	1116	67	1,92	1,50-2,46	<0,01	2,00	1,55-2,59	<0,01
allogreffe non apparentée	318	220	2,92	2,52-3,38	<0,01	2,58	2,18-3,04	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou ≥2 greffes par protocole	4122	1559	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	259	175	2,59	2,21-3,03	<0,01	1,74	1,47-2,05	<0,01
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	202	50	Réf.			Réf.		
score 1	1487	437	1,25	0,93-1,68	0,13	1,96	1,44-2,66	<0,01
score 2	807	320	1,98	1,47-2,67	<0,01	2,96	2,17-4,05	<0,01
score 3	1885	927	2,80	2,11-3,73	<0,01	4,72	3,49-6,38	<0,01
<b>Type de greffon</b>								
PBSC uniquement	2477	752	0,67	0,53-0,84	<0,01	} Réf.	0,58-0,74	<0,01
moelle uniquement	1746	901	1,09	0,87-1,37	0,46			
autre	158	81	Réf.					

Le type de greffe, la séquence de la greffe, le statut pré-greffe de la maladie et le type de greffon sont les variables retenues dans le modèle multivarié. Ceci signifie qu'elles contribuent de façon statistiquement significative, et indépendamment des autres variables présentes dans le modèle, au modèle expliquant la variabilité de la survie après une greffe. Les greffes réalisées chez les patients avec un score 3 pour la maladie sont associées à un risque près de cinq fois plus élevé de décès que les greffes réalisées chez les patients avec un score 0. Par contre, les greffes réalisées à partir de cellules souches périphériques sont associées à une réduction du risque de 34%. Les allogreffes non apparentées sont également associées à un risque plus élevé de décès (RR de 2,58).

Le Tableau 6.8. montre les variables non retenues dans le modèle, celles dont la contribution au modèle n'atteint pas le seuil de 5% pour la valeur du p. Il faut noter que toutes ces variables, sauf la manipulation du greffon, présentent une association statistiquement significative dans l'analyse univariée. Qu'elles ne soient pas reprises dans le modèle multivarié s'explique par le fait que leur effet est (au moins en partie) expliqué par leur association avec une ou plusieurs autres variables.

Tableau 6.8. Variables non retenues dans l'analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité (SUR) dans l'entièreté de la population

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p
<b>Age</b>					
<18 ans	595	242	Réf.		
18-40 ans	1381	595	1,20	1,03-1,39	0,02
>40 ans	2405	897	1,05	0,91-1,21	0,50
<b>Sexe</b>					
masculin	2325	963	Réf.		
féminin	2049	769	0,89	0,81-0,98	0,02
<b>Année de la greffe</b>					
≤ 1995	2000	978	Réf.		
> 1995	2380	756	0,81	0,73-0,89	<0,01
<b>TBI</b>					
non	2875	1006	Réf.		
oui	1480	716	1,40	1,27-1,54	<0,01
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	4057	1590	Réf.		
oui	324	144	1,14	0,96-1,35	0,14
<b>Taille du centre (nombre total de greffes)</b>					
petit (<20/an)	769	255	Réf.		
moyen (20-39/an)	1689	644	1,32	1,14-1,52	<0,01
grand (≥40/an)	1923	835	1,42	1,24-1,64	<0,01

### Analyse par type de greffe

Il existe des différences notables entre les facteurs de risque de mortalité retrouvés pour les allogreffes et les autogreffes (Tableau 6.9.). Seulement deux facteurs communs ont été retrouvés : la séquence de la greffe, avec dans les deux cas une augmentation du risque de mortalité, et le score de la maladie au départ, ce facteur-ci se marquant de façon plus importante parmi les allogreffes (les scores 0 et 1 ont été combinés pour les autogreffes vu le petit nombre de patients présentant un score 0 [10, avec 3 décès]). Un âge élevé n'accroît le risque de décès que parmi les allogreffes, tandis que l'utilisation de cellules souches périphériques et une manipulation du greffon ne diminuent le risque que chez les patients recevant une autogreffe.

Parmi les allogreffes, les résultats concernant les variables représentant le niveau de compatibilité vont dans le sens attendu, avec un risque accru parmi les greffes non-apparentées, en cas de mismatch et en cas de présence d'une GVH aiguë sévère.

Tableau 6.9. Résultats de l'analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité (SUR) dans l'entièreté de la population

Variable	Autogreffes			Allogreffes		
	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Séquence de la greffe</b> 1 <sup>ère</sup> greffe ou $\geq 2$ greffes par protocole $\geq 2$ greffes, sauf protocole	Réf. 1,75	1,35-2,26	<0,01	Réf. 1,64	1,31-2,05	<0,01
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b> score 0 score 1 score 2 score 3	Réf. 1,49 2,54	1,22-1,83 2,17-2,98	<0,01 <0,01	Réf. 1,60 2,30 3,31	1,11-2,90 1,59-3,32 2,31-4,75	0,01 <0,01 <0,01
<b>Greffon</b> moelle uniquement PBSC uniquement autre	Réf. 0,59 Réf.	0,51-0,67	<0,01	NSS		
<b>Manipulation du greffon</b> non oui	Réf. 0,70	0,52-0,93	0,01	NSS		
<b>Age</b> <18 ans 18-40 ans >40 ans	NSS			Réf. 1,46 1,74	1,17-1,82 1,38-2,19	<0,01 <0,01
<b>Type de greffe</b> allogreffe – jumeau/fratrie autre allogreffe familiale allogreffe non apparentée	NA			0,58 0,71 Réf.	0,48-0,70 0,51-0,98	<0,01 <0,01
<b>Matching HLA</b> pas de mismatch majeur mismatch majeur	NA			Réf. 1,34	1,02-1,75	0,04
<b>GVH aiguë</b> absente modérée sévère	NA			Réf. 0,79 1,81	0,67-0,95 1,48-2,21	0,01 <0,01

### Analyse des autogreffes et des allogreffes

Une analyse plus détaillée par source du greffon et origine du donneur montre pour les **autogreffes** (Tableau 6.10) :

- Chez les patients recevant un greffon provenant de la moelle, le risque de décès est significativement accru lorsqu'il s'agit d'une deuxième greffe ou plus (RR de 2,92, IC95 : 1,66-15,11) et lorsque la maladie a un score de gravité de 2 (RR : 1,78) ou de 3 (RR : 2,62). Le risque est également accru lorsque la greffe a été réalisée dans un centre de grande taille (RR=1,31, IC95 : 1,00-1,69).
- Chez les patients recevant un greffon constitué de cellules souches périphériques, on observe en analyse multivariée une diminution statistiquement significative du risque avec l'âge du patient (RR de 0,63 et 0,64 pour les patients âgés de 18-40 ans et de >40 ans par rapport aux patients âgés de moins de 18 ans). On constate également un risque de décès inférieur pour les greffes avec un score 1 et 2 (RR de 0,37 et de 0,49) par rapport aux greffes avec un score 0 ou 3, mais il faut noter que le nombre de greffes avec un score 0 est très faible (9) et leur contribution à cette analyse est beaucoup plus faible que celle des greffes de score 3. La taille du centre joue également un rôle (RR de 0,72 pour les centres effectuant en moyenne plus de 30 autogreffes par an par rapport aux centres qui en effectuent moins de 30). Le risque est augmenté pour les 2<sup>ème</sup> greffes (sauf celles effectuées par protocole) ou plus (RR de 1,59, IC95 : 1,18 à 2,13).

Tableau 6.10. Analyse multivariée des facteurs de risque de décès pour les autogreffes en fonction du greffon

Greffon Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Moelle</b>								
<i>Séquence de la greffe</i>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou ≥2 greffes par protocole	544	293	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	16	14	3,06	1,79-5,24	<0,01	2,92	1,66-5,11	<0,01
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>								
score 0	1	0	} Réf.			} Réf.		
score 1	184	69						
score 2	130	72	1,72	1,24-2,40	<0,01	1,78	1,27-2,48	<0,01
score 3	245	166	2,61	1,97-3,45	<0,01	2,62	1,97-3,49	<0,01
<i>Taille du centre (nombre d'autogreffes)</i>								
petit (<15/an)	61	29	Réf.			} Réf.		
moyen (15-29/an)	370	198	1,39	0,94-2,05	0,10			
grand (≥30/an)	129	80	1,50	0,98-2,30	0,06	1,31	1,00-1,69	0,04
<b>Cellules souches périphériques</b>								
<i>Age</i>								
<18 ans	96	35	Réf.			Réf.		
18-40 ans	531	145	0,78	0,54-1,12	0,18	0,63	0,43-0,91	0,02
>40 ans	1610	446	0,79	0,56-1,11	0,17	0,64	0,45-0,90	0,01
<i>Séquence de la greffe</i>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou ≥2 greffes par protocole	2136	575	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	101	51	2,25	1,69-3,00	<0,01	1,59	1,18-2,13	<0,01
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>								
score 0	9	3	Réf.			} Réf.		
score 3	1147	418	1,25	0,40-3,90	0,70			
score 1	699	122	0,46	0,15-1,44	0,18	0,37	0,30-0,45	<0,01
score 2	382	83	0,62	0,20-1,96	0,42	0,49	0,39-0,62	<0,01
<i>Taille du centre (nombre d'autogreffes)</i>								
petit (<15/an)	335	108	Réf.			} Réf.		
moyen (15-29/an)	1365	382	0,92	0,74-1,14	0,45			
grand (≥30/an)	537	136	0,69	0,54-0,89	<0,01	0,72	0,59-0,87	<0,01

En ce qui concerne les **allogreffes** (Tableau 6.11.) :

- Pour les allogreffes dont le donneur est un jumeau ou un membre compatible de la fratrie, les variables associées de façon statistiquement significative à un risque accru de décès sont l'âge (RR de 1,66 et de 1,72 pour les patients âgés de 18-40 ans et >40 ans par rapport à ceux âgés de moins de 18 ans), la séquence de la greffe (RR de 1,74 pour les 2<sup>èmes</sup> greffes ou plus), le score de la maladie (RR de respectivement 1,98, 3,41 et 4,41 pour les greffes avec un score de 1, 2 ou 3 par rapport aux greffes de score 0) et la présence d'une GVH aiguë sévère (RR de 2,62 par rapport aux greffes sans GVH aiguë ou avec une GVH aiguë modérée).
  
- Lorsque le donneur est un autre membre de la famille, les facteurs de risque identifiés lors de l'analyse sont l'âge, la séquence de la greffe et la présence d'une GVH aiguë sévère.

Tableau 6.11. Analyse multivariée des facteurs de risque de décès pour les allogreffes en fonction du donneur

Donneur Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Jumeau ou fratrie</b>								
Age								
<18 ans	222	58	Réf.			Réf.		
18-40 ans	401	189	2,21	1,64-2,96	<0,01	1,66	1,20-2,28	<0,01
>40 ans	352	180	2,64	1,96-3,54	<0,01	1,72	1,24-2,38	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou ≥2 greffes par protocole	898	371	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	77	56	2,73	2,06-3,62	<0,01	1,74	1,29-2,36	<0,01
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	29	20	Réf.			Réf.		
score 1	426	156	2,64	1,66-4,20	<0,01	1,98	1,19-3,28	<0,01
score 2	146	75	4,59	2,80-7,52	<0,01	3,41	2,02-5,76	<0,01
score 3	274	176	6,69	4,21-10,63	<0,01	4,41	2,64-7,36	<0,01
<b>GVH aiguë</b>								
absente	463	169	Réf.			} Réf.		
modérée	386	169	1,10	0,89-1,36	0,40			
sévère	117	85	2,68	2,06-3,49	<0,01		2,62	2,06-3,33
<b>Autres allogreffes familiales</b>								
Age								
<18 ans	42	15	Réf.			Réf.		
18-40 ans	24	20	3,33	1,69-6,57	<0,01	5,56	2,55-12,12	<0,01
>40 ans	21	16	2,73	1,34-5,55	<0,01	5,31	2,34-12,06	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou ≥2 greffes par protocole	73	40	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	14	11	2,02	1,03-3,97	<0,01	3,36	1,55-7,32	<0,01
<b>GVH aiguë</b>								
absente	35	15	Réf.			} Réf.		
modérée	22	12	0,86	0,42-1,77	0,68			
sévère	20	14	1,25	0,62-2,50	0,53		2,90	1,15-4,54

### Analyse par catégorie d'âge

Contrairement au modèle mis au point pour la survie sans progression, le modèle multivarié final de survie globale ne comprend pas la variable «âge» comme facteur de risque de survie. Une analyse des probabilités de survie par indication et par groupe d'âge (enfants/adultes) est présentée dans le Tableau 6.12. ci-dessous.

Tableau 6.12. Survie globale : probabilités de survie par indication et par catégorie d'âge

Diagnostic	Age	Effectifs	Décès	P (1)	IC95	P (5)	IC95	p
<b>LMA</b>	Enfants	98	41	0,63	0,53-0,73	0,51	0,40-0,63	0,06
	Adultes	558	289	0,55	0,51-0,59	0,41	0,36-0,46	
<b>LLA</b>	Enfants	140	76	0,54	0,45-0,62	0,39	0,29-0,48	0,48
	Adultes	223	124	0,49	0,42-0,56	0,37	0,30-0,45	
<b>LMC</b>	Enfants	24	6	0,76	0,58-0,95	0,70	0,50-0,90	0,02
	Adultes	311	161	0,53	0,47-0,59	0,40	0,34-0,47	
<b>LNH</b>	Enfants	43	14	0,74	0,61-0,87	0,66	0,51-0,81	0,25
	Adultes	883	321	0,68	0,65-0,72	0,50	0,45-0,55	
<b>HK</b>	Enfants	17	3	0,94	0,83-1,00	0,81	0,54-1,00	0,07
	Adultes	244	96	0,73	0,67-0,79	0,46	0,37-0,55	
<b>SMD</b>	Enfants	16	8	0,55	0,30-0,80	0,48	0,23-0,73	0,36
	Adultes	120	67	0,48	0,39-0,58	0,32	0,22-0,43	
<b>SMP</b>	Enfants	2	1	0,50	0,00-1,00	0,50	0,00-1,00	0,66
	Adultes	12	6	0,58	0,30-0,86	0,47	0,16-0,77	
<b>AA</b>	Enfants	42	10	0,80	0,68-0,92	0,73	0,58-0,88	0,05
	Adultes	41	17	0,64	0,49-0,79	0,42	0,15-0,69	
<b>SOL</b>	Enfants	105	63	0,60	0,51-0,70	0,29	0,18-0,39	<0,01
	Adultes	635	209	0,78	0,74-0,82	0,33	0,22-0,43	
<b>GEN</b>	Enfants	105	19	0,82	0,74-0,90	0,82	0,74-0,90	0,87
	Adultes	6	1	0,83	0,54-1,00	0,83	0,54-1,00	
<b>AUTOIMM</b>	Enfants	3	1	0,67	0,13-1,00	0,67	0,13-1,00	0,99
	Adultes	5	2	0,60	0,17-1,00	0,60	0,17-1,00	

Ces résultats montrent que la survie globale est en général meilleure pour les enfants que pour les adultes sauf pour les tumeurs solides. Des différences significatives sont notées pour les LMA, LMC, maladie de HK, AA et tumeurs solides.

### Analyse par pathologie

Pour les *autogreffes de PBSC pour myélome*, seulement deux variables ont été retenues dans une analyse multivariée des facteurs de risque : une deuxième greffe ou une greffe subséquente (RR de 2,23, IC95 de 1,42 à 3,51) et un score de 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,38 [0,21-0,69] et 0,30 [0,16-0,58] par rapport au score 3).

Pour les *autogreffes de PBSC pour cancer du sein*, les variables retenues ont été la taille du centre ( $\geq 30$ /an) avec un RR de 0,59 (IC95 de 0,36 à 0,96) et un score de 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,27 [0,18-0,41] et 0,31 [0,14-0,67] par rapport au score 3).

Pour les *autogreffes de PBSC pour lymphome non hodgkinien*, une irradiation corporelle totale (RR de 0,59 [0,35-0,99]), un centre de grande taille (RR de 0,64 [0,44-0,95]) et un score de 1 et 2 (RR de respectivement 0,31 [0,21-0,47] et 0,57 [0,38-0,86]) sont associés à un risque inférieur de décès.

Pour les *autogreffes de PBSC pour maladie de Hodgkin*, on retrouve une deuxième greffe ou une greffe subséquente (RR de 3,63, IC95 de 1,35 à 9,79) et un centre de grande taille (RR de 0,10, IC95 de 0,01 à 0,77).

Pour l'ensemble des *autogreffes réalisées pour leucémie aiguë*, les variables associées au risque de décès sont un âge  $>40$  ans (RR de 1,40, IC95 de 1,04-1,88), une greffe réalisée entre 1996 et 1999 (RR de 0,64, IC95 de 0,46-0,90), la manipulation du greffon (RR de 0,34, IC95 de 0,14-0,83) et un score de 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,25 [0,18-0,36] et 0,47 [0,31-0,71] par rapport au score 3).

Pour l'ensemble des *autogreffes réalisées pour une LMA*, une greffe réalisée entre 1996 et 1999 (RR de 0,63, IC95 de 0,42-0,95) et un score de 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,31 [0,21-0,47] et 0,52 [0,31-0,88] par rapport au score 3) sont des variables associées au décès.

Pour les *allogreffes réalisées pour leucémie aiguë*, plusieurs variables ont été retenues dans le modèle multivarié : un âge supérieur à 40 ans (RR de 1,48, IC95 de 1,15 à 1,90), une allogreffe dont le donneur est un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique (RR de 0,61, IC95 de 0,48 à 0,78), une deuxième greffe ou une greffe subséquente (RR de 1,77, IC95 de 1,28 à 2,44), un score 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,40 [0,31-0,53] et 0,66 [0,50-0,88] par rapport au score 3 de la maladie) et

une GVH aiguë sévère par rapport à une GVH absente ou modérée (RR de 1,57, IC95 de 1,20-2,04).

En ce qui concerne les *allogreffes pour leucémie myéloïde chronique*, on retrouve un âge de 18 à 40 ans (RR de 3,12, IC95 de 1,12 à 8,74) et supérieur à 40 ans (RR de 4,36, IC95 de 1,54 à 12,34), la source du donneur (RR de 0,56, IC95 de 0,38-0,81 pour un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique par rapport aux autres types de donneur), un centre effectuant  $\geq 15$  allogreffes/an (RR de 0,53, IC95 de 0,36 à 0,79), un score 1 et 2 de la maladie (RR de respectivement 0,26 [0,15-0,43] et 0,41 [0,23-0,73] par rapport au score 3 de la maladie) et une GVH aiguë modérée et sévère par rapport à une GVH absente, avec des RR de respectivement 0,60 (IC95 de 0,39-0,91) et de 2,11 (IC95 de 1,35 à 3,29).

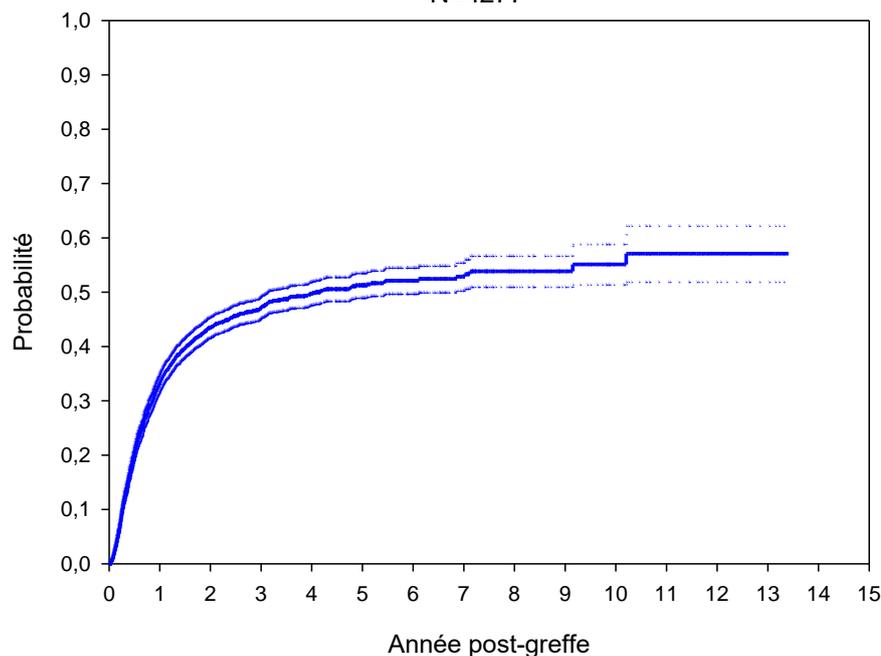
Pour les *allogreffes réalisées pour maladie non cancéreuse*, l'analyse multivariée reprend l'âge (RR de respectivement 3,71 [1,74-7,92] et 3,58 [1,23-11,38] pour un âge de 18-40 et de >40 ans en comparaison avec un âge inférieur), la source du donneur (RR de 0,32, IC95 de 0,15-0,67 pour un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique par rapport aux autres types de donneur), une deuxième greffe ou une greffe de rang supérieur (RR de 5,86, IC95 de 2,24 à 15,35), une manipulation du greffon (RR de 3,00, IC95 de 1,15 à 7,85) et une GVH aiguë sévère par rapport à une GVH absente ou modérée (RR de 4,80, IC95 de 2,00-11,49).

### VI.A.3. Analyse de la progression ou rechute de la maladie (PROG)

#### Courbes de risque

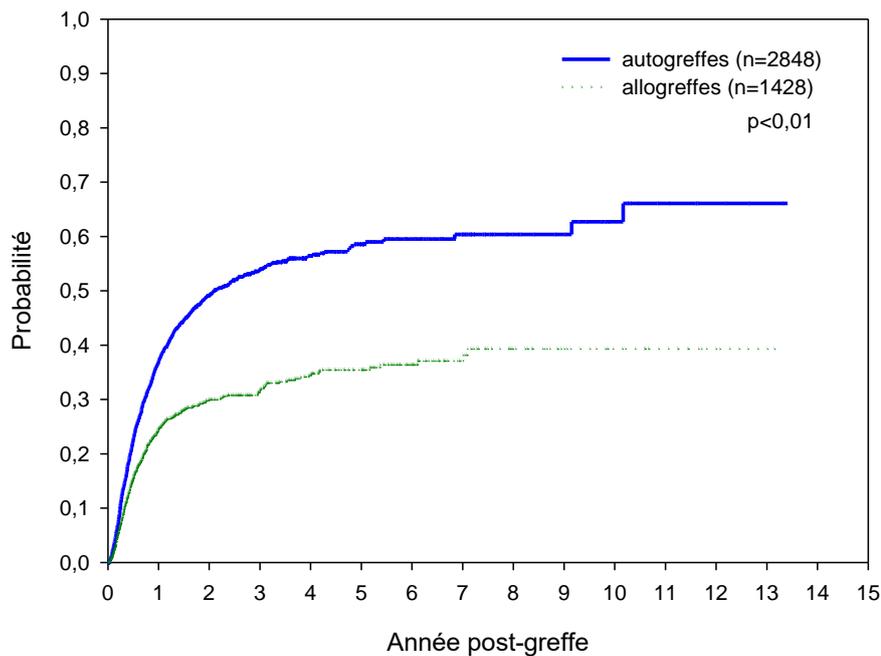
Les données présentées concernant la survie sans progression de la maladie incluaient à la fois la survie et la progression de la maladie. Ce chapitre-ci décrit le risque de progression de la maladie. Les données de progression sont disponibles pour 4277 patients, dont 1409, soit 32,9%, ont présenté une progression. Le risque de progression un an après la greffe est de 0,33 (IC95 : 0,32-0,35). Il est de 0,51 (0,49-0,54) cinq ans après la greffe. La courbe du risque (Figure 6.5) indique le risque cumulé de progression de la maladie parmi les survivants. Elle montre qu'une progression de la maladie est surtout observée durant les deux premières années suivant la greffe.

Figure 6.5. Probabilité de progression de la maladie, avec IC95 (PROG)  
N=4277



La comparaison de la probabilité de progression entre les autogreffes et les allogreffes est présentée à la Figure 6.6. Il existe une différence statistiquement significative entre les deux courbes, avec un risque de progression supérieur pour les autogreffes. Le risque à 1 an et à 5 ans est de 0,37 et 0,59 pour les autogreffes, et de 0,25 et de 0,36 pour les allogreffes.

Figure 6.6. Risque de progression de la maladie pour les autogreffes et les allogreffes (PROG)



### Analyse des facteurs de risque de la progression

Le Tableau 6.13. présente les facteurs de risque de progression de la maladie retrouvés en analyse multivariée. On remarque que, à l'exception de la variable «greffon», le modèle multivarié reprend les mêmes variables que celles retrouvées dans le modèle multivarié pour la PFS.

On peut toutefois noter l'importance des risques relatifs observés pour la variable «score de la maladie», avec des RR atteignant 7, 11 et 18 pour les scores 1, 2 et 3 par rapport au score 0.

Tableau 6.13. Variables associées au risque de progression de la maladie (PROG) dans l'entièreté de la population

Variable	Sujets	Progres- sion	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Type de greffe</b>								
allogreffe – jumeau/fratrie	993	218	0,50	0,43-0,58	<0,01	} Réf.	0,59-0,80	0,01
autre allogreffe familiale	116	27	0,62	0,42-0,91	<0,01			
allogreffe non apparentée	318	65	0,71	0,58-0,92	<0,01			
autogreffes	2943	1201	Réf.					
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	4124	1412	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	259	103	1,93	1,58-2,36	<0,01	1,41	1,14-1,73	<0,01
<b>Année de la greffe</b>								
≤ 1995	2002	791	Réf.			Réf.		
> 1995	2381	724	0,97	0,87-1,07	0,53	0,85	0,77-0,95	<0,01
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	202	10	Réf.			Réf.		
score 1	1487	373	5,72	3,05-10,72	<0,01	6,96	3,29-14,73	<0,01
score 2	809	274	9,56	5,08-17,96	<0,01	11,09	5,21-23,57	<0,01
score 3	1885	853	16,25	8,71-30,33	<0,01	18,46	8,73-39,03	<0,01

Le Tableau 6.14. compare les résultats des modèles mis au point pour les autogreffes et les allogreffes séparément. Seule la variable «score de la maladie» est statistiquement associée au risque de progression pour les autogreffes et les allogreffes. Les résultats pour les autogreffes montrent un risque accru de 46% de progression pour les patients avec  $\geq 2$  greffes et un risque diminué de 15% pour les greffes effectuées après 1995. Pour les allogreffes, une irradiation corporelle totale (TBI) est associée à un risque réduit de 23% de progression.

Tableau 6.14. Variables associées, en analyse multivariée, au risque de progression de la maladie pour les autogreffes et les allogreffes

Variable	Autogreffes			Allogreffes		
	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Séquence de la greffe</b> 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole $\geq 2$ greffes sauf protocole	Réf. 1,46	1,14-1,89	<0,01	NSS		
<b>Année de la greffe</b> $\leq 1995$ $> 1995$	Réf. 0,82	0,73-0,92	<0,01	NSS		
<b>Taille du centre (nombre d'autogreffes)</b> moyen (15-29/an) autre	1,15 Réf.	1,02-1,71	0,02	NSS		
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b> score 0 score 1 score 2 score 3	} Réf. 1,43 2,50	1,19-1,71 2,17-2,88	<0,01 <0,01	Réf. 5,92 13,37 19,62	2,69-13,03 6,05-29,54 9,03-42,59	<0,01 <0,01 <0,01
<b>TBI</b> non oui	NSS			Réf. 0,77	0,60-1,00	0,05

NSS : Non statistiquement significatif

Pour les **autogreffes** effectuées seulement à partir de cellules souches de sang périphérique (Tableau 6.15.), qui constituent environ 76% du total des autogreffes, on retrouve les mêmes variables associées au risque de progression de la maladie que celles observées pour le modèle portant sur l'ensemble des autogreffes. On constate aussi une légère augmentation du risque chez les personnes de sexe féminin (RR de 1,18, IC95 : 1,03-1,35,  $p=0,02$ ).

Pour les autogreffes dont l'origine est la moelle, on retrouve à nouveau un risque accru en fonction du score de la maladie, mais on constate cette fois une diminution du risque chez les personnes de sexe féminin (RR de 0,75, IC95 : 0,58-0,96).

Tableau 6.15. Analyse multivariée des facteurs de risque de progression pour les autogreffes en fonction du greffon

Greffon Variable	Sujets	Progression	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)				
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p		
<b>Moelle</b>										
Sexe										
masculin	315	159	Réf.			Réf.				
féminin	246	104	0,73	0,57-0,94	0,01	0,75	0,58-0,96	0,02		
<i>Score de maladie</i>										
score 0	1	0	} Réf.			} Réf.				
score 1	184	66								
score 2	131	55		2,03	0,97-4,25		0,06			
score 3	245	142		3,04	1,68-5,53		<0,01	2,27	1,78-2,91	<0,01
<b>Cellules souches périphériques</b>										
Sexe										
masculin	1059	394	Réf.			Réf.				
féminin	1175	467	1,08	0,94-1,23	0,27	1,18	1,03-1,35	0,02		
<i>Score de maladie</i>										
score 0	9	0	} Réf.			} Réf.				
score 1	699	191								
score 2	383	132		2,16	0,95-4,90		0,07	1,48	1,18-1,85	<0,01
score 3	1147	539		3,25	1,43-7,41		<0,01	2,65	2,23-3,14	<0,01
<i>Séquence de la greffe</i>										
1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	2137	805	Réf.			Réf.				
≥2 greffes sauf protocole	101	57	2,03	1,55-2,65	<0,01	1,46	1,11-1,91	<0,01		
<i>Taille du centre (nombre d'autogreffes)</i>										
petit (<15/an)	335	132	Réf.			} Réf.				
moyen (15-29/an)	1366	531	1,06	0,88-1,29	0,53					
grand (≥30/an)	537	199	0,82	0,66-1,02	0,08		0,76	0,64-0,89	<0,01	
<i>Année de la greffe</i>										
≤ 1995	554	286	Réf.			Réf.				
> 1995	1684	576	0,83	0,72-0,96	0,01	0,84	0,73-0,98	0,02		

En ce qui concerne les **allogreffes** (Tableau 6.16.), le score de la maladie est la seule variable associée au risque de progression pour les allogreffes provenant d'un frère ou d'une sœur, avec les RR suivants pour les score 1, 2 et 3 : 4,99, 13,98 et 16,90. Par contre, la TBI est associée à une diminution du risque pour les allogreffes provenant d'un autre donneur familial, avec un RR de 0,22 (0,06-0,76). Pour les allogreffes provenant d'un autre donneur familial, l'âge est également associé à une augmentation du risque, avec un RR de 4,56 (1,54-13,51) pour les patients âgés de 18 à 40 ans et un RR de 5,41 (1,19-24,63) pour les patients âgés de plus de 40 ans par rapport aux patients âgés de moins de 18 ans.

Tableau 6.16. Analyse multivariée des facteurs de risque de progression pour les allogreffes en fonction du donneur

Donneur Variable	Sujets	Progres- sion	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Jumeau ou fratrie</b>								
<i>Score de maladie et statut pré-greffe</i>								
score 0	129	7	Réf.			Réf.		
score 1	426	73	3,78	1,74-8,21	<0,01	4,99	2,02-12,37	<0,01
score 2	146	46	10,16	4,58-22,55	<0,01	13,98	5,54-35,23	<0,01
score 3	274	88	12,51	5,79-27,06	<0,01	16,90	6,85-41,66	<0,01
<b>Autres allogreffes familiales</b>								
<i>Age</i>								
<18 ans	42	9	Réf.			Réf.		
18-40 ans	24	6	1,94	0,68-5,55	0,21	4,56	1,54-13,51	<0,01
>40 ans	21	6	1,76	0,62-4,99	0,29	5,41	1,19-24,63	0,03
<b>TBI</b>								
non	37	12	Réf.			Réf.		
oui	50	9	0,50	0,21-1,19	0,12	0,22	0,06-0,76	0,02

### Analyse par pathologie

Pour les *autogreffes de PBSC pour myélome*, les variables retenues dans le modèle multivarié ont été une deuxième autogreffe ou une greffe subséquente, avec un RR de 1,94 (IC95 : 1,29–2,93) par rapport à une première greffe, et le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,38 (0,25-0,58) et de 0,64 (0,45-0,92) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3.

Pour les *autogreffes de PBSC pour un cancer du sein*, les variables associées à un risque accru de progression sont un âge de 18 à 40 ans (RR de 1,48, IC95 de 1,05 à 2,08) par rapport aux autres groupes d'âge, un centre de grande taille (RR de 0,63, IC95 de 0,42 à 0,94) et le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,17 (0,12-0,25) et de 0,29 (0,17-0,52) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3.

Pour les *autogreffes de PBSC pour lymphome non hodgkinien*, les variables retenues dans le modèle multivarié ont été le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,31 (0,22-0,43) et de 0,42 (0,29-0,63) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3, la catégorie d'âge avec un RR de respectivement de 0,42 (0,21–0,87) et de 0,46 (0,23-0,90) pour les patients de moins de 18 à 40 ans et âgés de plus de 40 ans, et la taille du centre avec un RR de 1,66 (1,22–2,24) pour les autogreffes réalisées dans des centres effectuant entre 15 et 29 autogreffes par an (centre moyen).

Pour les *autogreffes de PBSC pour maladie de Hodgkin*, les variables retenues dans le modèle multivarié ont été la séquence de la greffe avec un RR de 2,59 (1,07-6,27) pour une deuxième greffe ou greffe subséquente réalisée pour rechute, et la taille du centre avec un RR de 3,27 (1,42-7,52) pour les centres effectuant entre 15 et 29 greffes par an (centre moyen).

Pour les *autogreffes pour leucémie aiguë*, la variable retenue dans le modèle multivarié est le score de la maladie avec un RR respectivement de 0,29 (0,20–0,42) et de 0,52 (0,33-0,79) pour les greffes de score 1 et de score 2 par rapport greffes de score 3.

Pour les *autogreffes pour LMA*, la seule variable retenue dans le modèle multivarié est également le score de la maladie avec un RR respectivement de 0,29 (0,19–0,45) et de 0,46 (0,27–0,80) pour les greffes de score 1 et 2 par rapport aux greffes de score 3.

Pour les *allogreffes réalisées pour leucémie aiguë*, les variables associées au risque de progression sont une greffe dont le donneur est un jumeau vrai, un frère ou une sœur

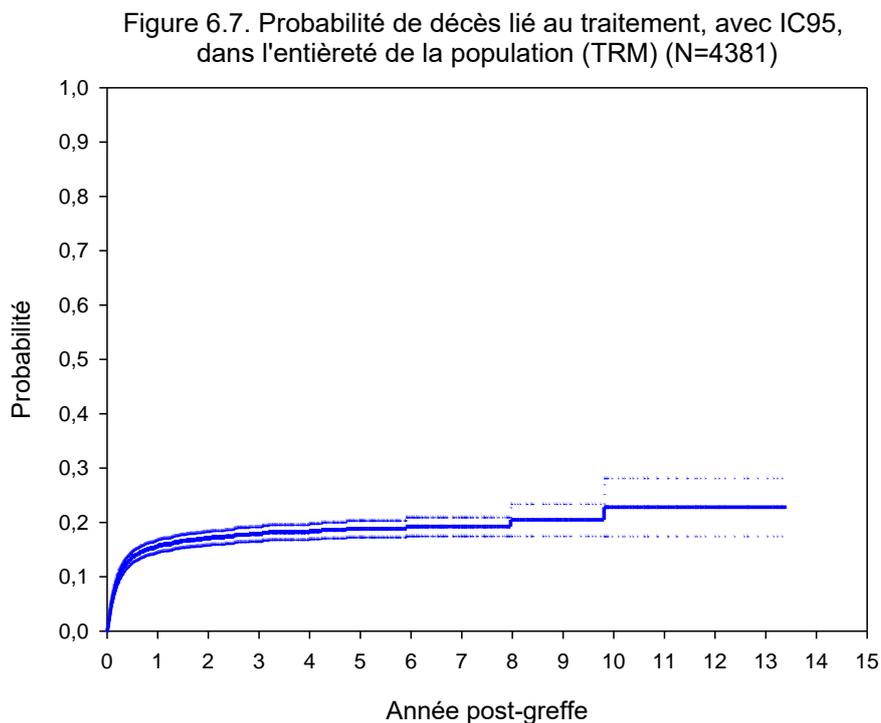
HLA-identique (RR de 0,65, IC95 de 0,46-0,92), une greffe de PBSC (RR de 1,74, IC95 de 1,17 à 2,60) et le score de la maladie, avec un RR de respectivement 0,29 (0,20-0,42) et de 0,53 (0,35-0,81) pour les greffes de score de 1 et de 2 par rapport aux greffes de score 3.

En ce qui concerne les *allogreffes pour leucémie myéloïde chronique*, les greffes ayant un score 1 et 2 ont un RR respectivement de 0,10 (0,04-0,24) et 0,36 (0,15-0,85) par rapport aux greffes de score 3. Les greffes réalisées après 1995 ont un RR de progression de 0,45 (0,22-0,91) et celles avec une GVH aiguë modérée ont un RR de 0,35 (0,19-0,64) par rapport à celles avec une GVH aiguë absente ou sévère. Aucune autre variable n'a été reprise dans le modèle multivarié.

Pour les *allogreffes réalisées pour maladie non cancéreuse*, l'analyse multivariée ne reprend que l'âge, avec un RR de 8,54 [1,65-44,12) pour un âge >40 ans en comparaison avec un âge inférieur.

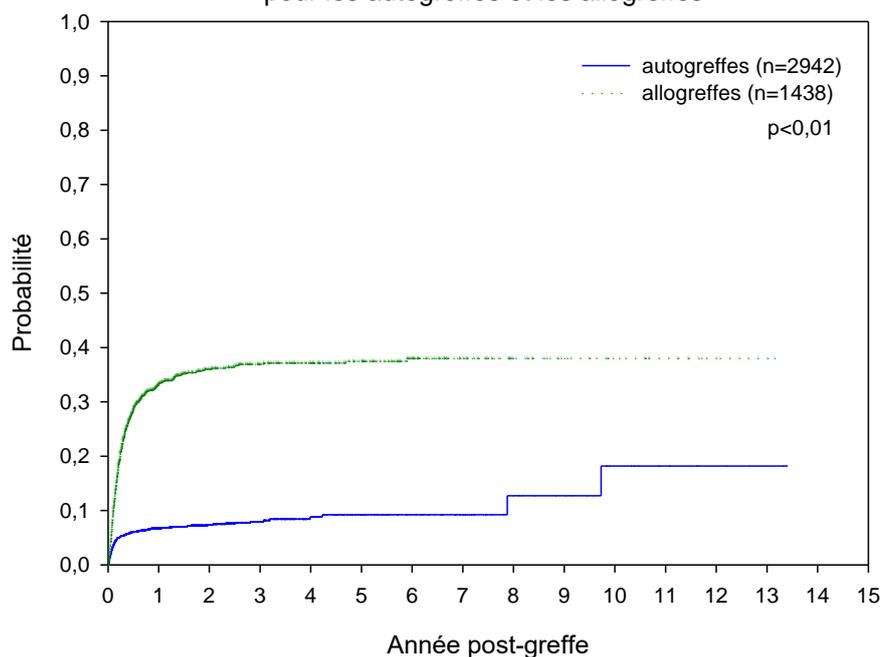
#### VI.A.4. Analyse de la mortalité liée au traitement (TRM)

Un total de 673 patients sont décédés d'une cause liée au traitement administré, ce qui représente 15,4% des 4381 patients inclus dans l'analyse et 38,8% des patients décédés. La probabilité de décéder d'une cause liée au traitement est de 0,16 (IC95 : 0,15-0,17) à un an et de 0,19 (0,17-0,20) à 5 ans. La Figure 6.7. montre que le risque de décès lié au traitement survient principalement dans la première année qui suit la greffe et n'augmente que très peu par la suite.



Cette probabilité de TRM est très différente pour les auto - et les allogreffes. Pour les autogreffes, elle est de 0,07 (0,06-0,08) et de 0,09 (0,07-0,11) à respectivement 1 an et 5 ans ; pour les allogreffes, elle est de 0,33 (0,31-0,36) et de 0,38 (0,35-0,40) (Figure 6.8) à 1 an et 5 ans après la greffe. On remarque dans la Figure 6.8 que le risque de TRM observé pour la population totale s'explique par le risque de TRM associé aux allogreffes uniquement, ce risque restant faible pour les autogreffes, quelle que soit la durée de la période de suivi.

Figure 6.8. Probabilité de TRM pour la population générale, pour les autogreffes et les allogreffes



### Analyse des facteurs de risque de la TRM

Les variables retenues dans le modèle multivarié sont mentionnées dans le Tableau 6.17. Un grand nombre de variables sont associées au risque de TRM dans le modèle multivarié. Comme prévu par la Figure 6.8, la variable indiquant le type de greffe est associée avec un risque élevé, avec un accroissement du risque en fonction de la source du donneur : par rapport aux autogreffes, le risque de TRM est de 3,78 pour les allogreffes provenant d'un frère ou d'une sœur, de 6,21 pour les greffes provenant d'un autre donneur familial et de 8,90 provenant d'une allogreffe non apparentée. Un âge de 18 à 40 ans (RR de 1,72), un âge supérieur à 40 ans (RR de 2,23), une deuxième greffe ou plus (RR de 1,58), un score supérieur à 1 (RR de 1,33 pour le score 2 et de 1,43 pour le score 3), une greffe utilisant des cellules souches périphériques (RR de 0,58) et un centre de taille moyenne (RR de 1,20) sont également des variables associées de façon statistiquement significative avec le risque de TRM.

Tableau 6.17. Variables associées au risque de décès lié au traitement (TRM) dans l'entièreté de la population

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Age</b>								
<18 ans	595	95	Réf.			Réf.		
18-40 ans	1381	260	1,26	0,99-1,59	0,06	1,72	1,34-2,20	<0,01
>40 ans	2405	318	0,87	0,70-1,10	0,25	2,23	1,73-2,86	<0,01
<b>Type de greffe</b>								
autogreffe	2941	202	Réf.			Réf.		
allogreffe – jumeau/fratrie	993	264	4,03	3,36-4,84	<0,01	3,78	3,03-4,71	<0,01
autre allogreffe familiale	116	39	5,57	3,95-7,85	<0,01	6,21	4,29-9,00	<0,01
allogreffe non apparentée	318	167	9,83	8,00-12,08	<0,01	8,90	6,90-11,53	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	4122	600	Réf.			Réf.		
>2 greffes, sauf protocole	259	73	2,43	1,90-3,09	<0,01	1,58	1,22-2,05	<0,01
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	202	40	Réf.			} Réf.		
score 1	1487	218	0,73	0,52-1,03	0,07			
score 2	807	146	0,99	0,70-1,40	0,94	1,33	1,08-1,64	<0,01
score 3	1885	269	0,83	0,59-1,16	0,28	1,43	1,19-1,72	<0,01
<b>Greffon</b>								
PBSC uniquement	2477	190	0,66	0,41-1,05	<0,01	} Réf.	0,58	0,47-0,71
moelle uniquement	746	464	2,36	1,49-3,73	<0,01			
autre	158	19	Réf.					
<b>Taille du centre (nombre total de greffes)</b>								
moyen (20-39/an)	1689	261	1,83	1,40-2,38	<0,01	1,20	1,02-1,41	0,03
autre	2692	Réf.				Réf.		

Les analyses effectuées séparément pour les autogreffes et les allogreffes montrent des résultats différents en ce qui concerne les variables associées au risque de TRM (Tableau 6.18). Pour les autogreffes, on note le greffon, un score 1 par rapport aux autres scores et un âge supérieur à 40 ans. Pour les allogreffes, on retrouve un score 3, les deux catégories d'âge plus élevé par rapport à la catégorie des patients âgés de moins de 18 ans, le sexe, la séquence de la greffe et trois variables propres aux allogreffes : le type de donneur, la présence d'une GVH aiguë et son degré de sévérité, et la présence d'un mismatch majeur.

Tableau 6.18. Variables associées, en analyse multivariée, au risque de décès liés au traitement (TRM) parmi les autogreffes et les allogreffes

Variable	Autogreffes			Allogreffes		
	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Greffon</b> PBSC uniquement autre	0,39 Réf.	0,29-0,52	<0,01			
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b> score 1 autres scores ----- score 3 autres scores	0,59 Réf. -----	0,42-0,81 -----	<0,01 -----			
				1,25 Réf.	1,01-1,53	0,04
<b>Age</b> <18 ans 18-40 ans >40 ans	} Réf. 1,60			Réf. 1,81 2,49		
		1,17-2,20	<0,01		1,39-2,37 1,89-3,28	<0,01 <0,01
<b>Sexe</b> masculin féminin	NSS			Réf. 1,28	1,06-1,54	0,01
<b>Séquence de la greffe</b> 1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole >2 greffes, sauf protocole	NSS			Réf. 1,68	1,26-2,30	<0,01
<b>Type de greffe</b> allogreffe – jumeau/fratrie autre allogreffe familiale allogreffe non apparentée	NA			0,49 0,47 Réf.	0,39-0,62 0,31-0,70	<0,01 <0,01
<b>GVH aiguë</b> absente modérée sévère	NA			} Réf. 2,40		
					1,95-2,96	<0,01
<b>Matching HLA</b> pas de mismatch majeur mismatch majeur	NA			Réf. 1,61	1,18-2,20	<0,01

NSS : non statistiquement significatif – NA : non applicable

Analyses des autogreffes et des allogreffes

En ce qui concerne les **autogreffes** effectuées à partir de la moelle des patients, la seule variable retenue dans le modèle comme étant associée avec la TRM est l'âge du patient, avec des RR de 3,23 pour les patients âgés de 18 à 40 ans et de 3,48 pour les patients âgés de plus de 40 ans. Pour les autogreffes effectuées à partir de cellules souches périphériques, l'âge et le score de la maladie interviennent (Tableau 6.19.).

Tableau 6.19. Analyse multivariée des facteurs de risque de décès liés au traitement pour les autogreffes en fonction du greffon

Greffon Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Moelle</b>								
Age								
<18 ans	110	5	Réf.			Réf.		
18-40 ans	206	30	3,38	1,31-8,72	0,01	3,23	1,25-8,34	0,02
>40 ans	244	37	3,62	1,42-9,22	<0,01	3,48	1,37-8,85	<0,01
<b>Cellules souches périphériques</b>								
Age								
<18 ans	96	4	Réf.			} Réf.		
18-40 ans	531	16	0,73	0,24-2,17	0,57			
>40 ans	1610	96	1,43	0,53-3,90	0,48		2,03	1,23-3,35
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	9	2	Réf.			Réf.		
score 1	699	29	0,17	0,04-0,70	0,01	0,11	0,03-0,49	0,01
score 2	382	20	0,22	0,05-0,94	0,04	0,15	0,04-0,67	0,15
score 3	1147	65	0,26	0,06-1,05	0,06	0,18	0,04-0,73	0,02

Pour les **allogreffes** provenant d'un donneur familial autre qu'un frère ou une sœur, la seule variable associée au risque de TRM est également l'âge, avec des RR de 10,45 et 8,12 pour les groupes d'âge 18-40 et > 40 par rapport au groupe <18 ans (Tableau 6.20.). Pour les allogreffes provenant d'un frère ou d'une sœur, on retrouve également l'âge, mais aussi la séquence de la greffe, la présence d'une GVH aiguë sévère et la taille du centre (RR de 0,73, IC95 de 0,56-0,95 pour les centres effectuant plus de 15 allogreffes par an par rapport à ceux qui en effectuent moins).

Tableau 6.20. Analyse multivariée des facteurs de risque de décès liés au traitement pour les allogreffes en fonction du donneur

Donneur Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non-ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Jumeau ou fratrie</b>								
<i>Age</i>								
<18 ans	222	30	Réf.			Réf.		
18-40 ans	401	117	2,52	1,68-3,76	<0,01	2,77	1,82-4,21	<0,01
>40 ans	352	117	3,08	2,06-4,60	<0,01	3,40	2,22-5,20	<0,01
<i>Séquence de la greffe</i>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	898	234	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	77	30	2,12	1,45-3,10	<0,01	1,91	1,29-2,81	<0,01
<i>GVH aiguë</i>								
absente	463	98	Réf.			} Réf. 3,31		
modérée	386	97	1,09	0,83-1,45	0,54			
sévère	117	69	3,43	2,51-4,67	<0,01		2,51-4,37	<0,01
<i>Taille du centre (nombre d'allogreffes)</i>								
petit (<15/an)	308	87	Réf.			Réf.		
grand (≥15/an)	667	177	1,00	0,77-1,29	0,98	0,73	0,56-0,95	0,02
<b>Autres allogreffes familiales</b>								
<i>Age</i>								
<18 ans	42	4	Réf.			Réf.		
18-40 ans	24	15	8,05	2,67-24,32	<0,01	10,45	2,91-37,57	<0,01
>40 ans	21	9	5,40	1,66-17,6	<0,01	8,12	2,20-30,00	<0,01

### Analyse par pathologie

Pour les *autogreffes de PBSC pour myélome*, la variable retenue dans le modèle multivarié a été une irradiation corporelle totale, avec un RR de 2,38 (IC95 : 1,07–5,29).

Aucune variable n'a été conservée lors de la mise au point des modèles multivariés pour les *autogreffes de PBSC pour cancer du sein, lymphome non hodgkinien et maladie de Hodgkin*.

Pour les *autogreffes pour leucémie aiguë*, les variables retenues dans le modèle multivarié sont la catégorie d'âge avec un RR de 2,05 (1,13-3,70) pour les patients âgés de plus de 40 ans et le score avec un RR de 0,52 (0,29-0,91) pour les greffes de score 1 par rapport aux greffes de score 1 ou 2. Pour les *autogreffes pour LMA*, la variable retenue dans le modèle multivarié est la catégorie d'âge avec un RR de 2,45 (1,06-5,68) pour les patients âgés de plus de 40 ans.

Pour les *allogreffes réalisées pour leucémie aiguë*, les variables retenues ont été un âge >40 ans, avec un RR de 1,62 (1,18-2,22), les greffes dont le donneur est un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique, avec un RR de 0,61 (0,45-0,83), une deuxième greffe ou une greffe subséquente (RR de 2,18 [1,48-3,21]), un score de la maladie de 1 par rapport aux greffes de score 2 ou 3 (RR de 0,61 [0,45-0,84) et une GVH aiguë sévère par rapport à une GVH aiguë absente ou modérée (RR de 2,06 [1,51-2,81]).

En ce qui concerne les *allogreffes pour leucémie myéloïde chronique*, les patients âgés de 18 à 40 ans et >40 ans ont un risque de décès lié au traitement accru par rapport aux patients plus jeunes, avec un RR de respectivement 9,56 (1,32-69,70) et 12,45 (1,70-91,13). D'autres variables associées au risque de décès lié au traitement dans l'analyse multivariée sont les greffes dont le donneur est un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique, avec un RR de 0,48 (0,32-0,73), les centres de grandes tailles pour les allogreffes, avec un RR de 0,48 (0,32-0,72) et les greffes avec une GVH aiguë sévère par rapport à celles avec une GVH aiguë absente ou modérée (RR de 3,17 (2,08-4,84).

Pour les *allogreffes réalisées pour maladie non cancéreuse*, l'analyse multivariée reprend l'âge, avec un RR de 3,07 [1,46-6,46) pour un âge de 18-40 ans en comparaison avec un autre groupe d'âge, les greffes dont le donneur est un jumeau vrai ou un frère ou une sœur HLA-identique, avec un RR de 0,23 (0,11-0,49), les greffes dont le donneur est un autre donneur familial, avec un RR de 0,19 (0,04-0,86) et les greffes avec une GVH aiguë sévère par rapport à celles avec une GVH aiguë absente ou modérée (RR de 3,28 (1,21-8,94).

## VI.A.5. Discussion de toutes les greffes

La probabilité de survie sans progression de la maladie (PFS) pour l'ensemble des greffes réalisées entre 1988 et 1999 est de 54% à 1 an et de 35% à 5 ans. Elle dépend de deux paramètres : la mortalité et la progression de la maladie. Elle est donc l'indicateur de l'efficacité globale de la transplantation de cellules hématopoïétiques et du pronostic des patients subissant cette intervention. Le chiffre d'environ un patient sur trois qui survit sans progression de la maladie après 5 ans est faible. Mais il doit être interprété en comparaison avec la valeur qui serait observée en l'absence de transplantation. Les différences observées en fonction de l'année de la greffe (voir section VI.A.5.k. ci-dessous) sont encourageantes, car elles montrent une augmentation de la PFS pour les greffes effectuées depuis 1995. On peut donc s'attendre à ce que la survie sans progression s'améliore encore dans les prochaines années.

La probabilité de survie globale (avec ou sans progression de la maladie) diminue principalement les deux premières années après la greffe. Elle est de 67% à 1 an et de 47% à 5 ans. Cependant, 673 des 1734 décès (38,8%) sont expliqués par la toxicité du traitement et surviennent principalement durant la première année du traitement. Par contre, les décès par progression de la maladie surviennent surtout dans les deux premières années après la transplantation, mais également encore au-delà.

Plusieurs variables sont associés à un risque augmenté de décès ou de progression.

### VI.A.5.a. Effet de l'âge

L'effet de l'âge se manifeste de façon différente en fonction du type de greffe. L'âge du receveur au moment de la transplantation influence la TRM. Celle-ci augmente pour les autogreffes de moelle à partir de 18 ans, et pour les autogreffes de PBSC à partir de 40 ans. Pour les allogreffes, la TRM est également augmentée à partir de 18 ans sauf, de façon étonnante, pour les allogreffes non apparentées réalisées avant 1995, pour lesquelles l'effet de l'âge ne se manifeste qu'à partir de 40 ans.

De même, l'âge n'a pas d'influence sur la survie sans progression pour les autogreffes, contrairement aux allogreffes où un âge élevé diminue la survie à partir de l'âge de 18 ans pour les greffes de la fratrie HLA identique et à partir de l'âge de 40 ans pour les greffes non apparentées réalisées avant 1995. Il est remarquable de noter que l'âge du receveur n'intervient pas dans la probabilité de survie sans progression pour les greffes non

apparentées réalisées après 1995. Cette influence de l'âge dans les allogreffes de l'adulte est due à une TRM augmentée et non à une progression de la maladie.

La survie globale est diminuée en fonction de l'âge pour les allogreffes (sauf pour les greffes non apparentées réalisées après 1995). Par contre, cette survie globale est étonnamment augmentée chez les adultes par rapport aux enfants pour les autogreffes de cellules souches périphériques, sans doute en raison d'un taux de progression plus élevé chez les enfants.

#### VI.A.5.b. Effet du score de la maladie

Un score élevé de la maladie au moment de la greffe diminue globalement la probabilité de survie sans progression de toutes les greffes quel que soit le type de greffe ou de donneur. Cette diminution de survie est due principalement à un risque de progression très augmenté dans les greffes de score élevé. Les allogreffes, mais pas les autogreffes, réalisées à un stade avancé de la maladie ont également une TRM augmentée.

#### VI.A.5.c. Effet du type de greffon

Les transplantations réalisées à partir de cellules souches périphériques ont un risque de décès ou de progression de la maladie diminué par rapport aux transplantations réalisées à partir d'une autre source de cellules. Ceci est vrai uniquement pour les autogreffes et est secondaire à une diminution de la mortalité liée à la transplantation. Cet avantage des PBSC comme source de greffon sur la probabilité de survie ou de progression ne s'observe pas dans les allogreffes.

#### VI.A.5.d. Effet du type de greffe

Les allogreffes ont un risque de décès augmenté par rapport aux autogreffes et cette augmentation est plus marquée pour les greffes non apparentées, par rapport aux donneurs HLA compatibles de la fratrie. Ce risque augmenté de décès est lié à une TRM plus importante pour les allogreffes. Cependant les allogreffes réalisées à partir d'un donneur HLA compatible ont une probabilité de survie sans progression augmentée par rapport aux autogreffes, ce qui s'explique par une diminution du risque de progression.

#### VI.A.5.e. Effet de la séquence de la greffe

Une deuxième greffe ou greffe ultérieure réalisée pour une rechute ou rejet (donc non pour une raison liée au protocole) augmente le risque de décès ou de progression pour l'ensemble des greffes. La TRM de ces greffes consécutives et le risque de progression sont augmentés par rapport à une première greffe. Pour les autogreffes, seul le risque de progression est accru, pas celui de la TRM. Ce risque augmenté de progression dans les autogreffes consécutives se manifeste de façon statistiquement significative uniquement dans les transplantations de cellules souches périphériques. A l'opposé, pour les allogreffes consécutives, c'est la TRM et non le risque de progression qui diminue la probabilité de survie.

#### VI.A.5.f. Effet du sexe

La probabilité de survie et de survie sans progression est identique que le patient soit de sexe masculin ou féminin. Cependant les femmes ont un risque de progression diminué dans les autogreffes médullaires et augmenté dans les autogreffes de cellules souches périphériques. Les femmes manifestent également une TRM augmentée dans les allogreffes. Il n'y a pas d'explication claire à ce phénomène.

#### VI.A.5.g. Effet de la manipulation du greffon

La manipulation du greffon augmente la survie et la survie sans progression des autogreffes. Ces manipulations ont été très diverses et il est fort probable que des biais de sélection des patients interviennent dans cette observation.

#### VI.A.5.h. Effet de l'irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale n'influence pas la survie ni la progression de la maladie sauf pour les allogreffes réalisées à partir d'un autre donneur familial qu'un frère ou une sœur, greffes où le risque de progression est diminué par la TBI.

#### VI.A.5.i. Effet de la compatibilité HLA

Une allogreffe réalisée avec un mismatch présente un risque de décès augmenté par TRM accrue. Cette TRM augmentée n'est manifeste que dans les greffes non apparentées réalisées avant 1995. Cependant, en analyse multivariée, l'effet du mismatch HLA est en

bonne partie fondu dans celui du type de greffe (donc de donneur) car il y a une forte interaction entre ces 2 facteurs.

#### VI.A.5.j. Effet de la GVH

Les patients allogreffés présentant une aGVH modérée (grade 1-2) ont une probabilité de survie et de survie sans progression augmentée par rapport aux greffes n'ayant pas de aGVH ou une aGVH sévère (grade 3-4). On aurait pu penser que cet effet favorable de la GVH modérée serait lié à une diminution du risque de progression, mais cela n'est pas apparu statistiquement significatif. Cet effet bénéfique d'une aGVH modérée se manifeste principalement pour les greffes non apparentées et est lié à une diminution de TRM. Par contre, les patients présentant une aGVH sévère ont un risque de décès majoré par une TRM augmentée.

#### VI.A.5.k. Effet de l'année de la greffe

Pour notre registre, la probabilité de survie sans progression de la maladie est augmentée pour la deuxième période d'observation de notre cohorte (greffes réalisées après 1995) aussi bien pour les autogreffes que pour les allogreffes. Le risque de progression de la maladie est diminué alors que la TRM est inchangée contrairement à notre hypothèse avancée dans nos objectifs secondaires. Par contre, on ne note pas de changement dans la survie globale pour les deux périodes d'observation sauf pour les greffes non apparentées réalisées après 1995, qui ont un risque de décès diminué. L'amélioration avec le temps des résultats des allogreffes à partir de donneur de la fratrie HLA-compatible, réalisées en Europe a été rapportée par l'EBMT pour les leucémies aiguës et est secondaire à une diminution de la toxicité de la procédure sans modification du taux de rechute (Frassoni 1996).

#### VI.A.5.l. Effet de la taille des centres

La taille des centres a une influence sur la survie. En effet, le risque de décès ou de progression est diminué pour les patients recevant une autogreffe de cellules souches périphériques dans un centre réalisant plus de 30 autogreffes par an (grand centre). Cependant, ce risque de décès est augmenté pour les autogreffes médullaires réalisées dans ces grands centres. Les autogreffes réalisées dans des centres de taille moyenne (réalisant de 15 à 29 autogreffes par an) ont un risque de progression augmenté. Les allogreffes réalisées à partir d'un frère ou d'une sœur HLA compatible ont un risque de décès lié à une complication de la greffe diminué lorsque la greffe est réalisée dans un

centre effectuant plus de 15 allogreffes par an (grand centre). La survie sans progression est meilleure pour les allogreffes réalisées à partir d'un autre membre de la famille dans un grand centre. Enfin, les transplantations effectuées dans les centres ayant réalisés plus de 40 greffes non apparentées (grand centre) ont un risque de progression de la maladie diminué. Les greffes non apparentées réalisées avant 1995 montrent une meilleure probabilité de survie sans progression lorsqu'elles sont réalisées dans un grand centre.

## **VI.A.6 Discussion sur les diverses pathologies**

### **VI.A.6.a. Myélome**

Une deuxième autogreffe ou greffe subséquente réalisée pour rechute a une probabilité de survie et de survie sans progression diminuée par risque de progression augmenté. Il faut constater que la TBI réalisée dans les autogreffes de PBSC des myélomes augmente le risque de mortalité par complication liée à la greffe. Les autogreffes de score 1 (myélome en 1ère rémission) ou de score 2 (myélome en 2ème rémission ou réponse partielle > 90%) ont un risque de décès ou de progression diminué par rapport aux greffes de score 3 (stade plus avancé) par risque de progression diminué.

### **VI.A.6.b. Cancer du sein**

Les patientes traitées par autogreffe de PBSC pour un cancer du sein ont une probabilité de survie sans progression diminuée dans la catégorie d'âge de 18 à 40 ans par rapport aux autres catégories d'âge. L'explication en est un risque de progression augmenté. Par contre, le risque de décès ou de progression est diminué pour ces autogreffes réalisées dans des centres effectuant plus de 30 autogreffes par an (grand centre). Une meilleure sélection des patientes chimio-sensibles dans les grands centres est une explication plausible à ce risque de progression diminué.

### **VI.A.6.c. Lymphome non hodgkinien**

Les adultes ont un risque de progression diminué par rapport aux enfants pour les autogreffes de PBSC. L'irradiation corporelle totale administrée dans les autogreffes de PBSC pour LNH augmente la survie. Il pourrait cependant s'agir d'un effet du type de greffe (beaucoup plus de TBI dans les allogreffes) ou du type de lymphome (beaucoup plus de TBI pour les lymphomes de faible malignité). Par contre le risque de progression est majoré

pour les autogreffes réalisées dans des centres réalisant entre et 15 et 29 greffes par an (centre moyen).

#### VI.A.6.d. Maladie de Hodgkin

Une 2<sup>ème</sup> autogreffe ou greffe subséquente réalisée pour une rechute montre un risque de décès augmenté par risque de progression majoré.

#### VI.A.6.e. Leucémie aiguë

Pour les leucémies aiguës autogreffées, le risque de décès est diminué pour les greffes réalisées après 1995 (également pour les LMA seules). La manipulation du greffon diminue le risque de décès ou de progression. Les greffes de score 1 (1<sup>ère</sup> rémission complète) ou de score 2 (2<sup>ème</sup> rémission complète) ont un risque de décès ou de progression diminué par rapport aux autogreffes réalisées à un stade plus avancé. Cette meilleure survie globale sans progression est due à une diminution des décès par complications liées à la greffe ainsi qu'à un risque de progression diminué par rapport aux greffes de score 3. Par contre, les autogreffes réalisées chez les patients de plus de 40 ans ont un risque de décès accru par TRM augmentée. Étonnamment, le risque de décès ou de progression est augmenté pour les autogreffes de PBSC réalisées pour LMA dans des centres réalisant de 15 à 29 autogreffes par an (centre moyen) ou > de 30 autogreffes par an (grand centre) par rapport aux centres effectuant moins de 15 autogreffes par an (petit centre).

Pour les leucémies aiguës allogreffées, le risque de décès ou de progression est diminué pour les greffes réalisées à partir de la fratrie HLA compatible par rapport à un autre donneur. Les greffes de score 1 (RC1) ou 2 (RC2) ont une meilleure probabilité de survie ou de survie sans progression par diminution du risque de rechute et de TRM. Ce risque de décès ou de progression est également diminué pour les greffes avec aGVH modérée. Par contre, il est accru en présence d'une aGVH sévère par augmentation de la mortalité liée à la transplantation. Cette TRM est également augmentée en cas de regreffe ou lorsque le receveur est âgé de > 40 ans, diminuant ainsi la survie. Les allogreffes réalisées à partir de PBSC ont un risque de progression augmenté par rapport aux allogreffes médullaires. Ce résultat inattendu pourrait être expliqué par un changement avec le temps des indications de la transplantation pour les leucémies aiguës. En effet, les greffes à partir de PBSC sont plus récentes et de nombreuses équipes ne réalisent plus d'allogreffes pour les leucémies aiguës en CR1 avec des caractéristiques cytogénétiques favorables. Les greffes à partir de PBSC

sont donc probablement réalisées chez des patients de moins bon pronostic cytogénétique. La manipulation (essentiellement déplétion T) du greffon diminue la probabilité de survie sans progression de la maladie pour les allogreffes HLA identique de la fratrie, par risque de progression augmenté.

#### VI.A.6.f. Leucémie myéloïde chronique

Les allogreffes réalisées chez les adultes ont un risque de décès ou de progression augmenté par rapport à celles réalisées chez les enfants, par augmentation très nette des décès survenus par complication, principalement après 40 ans. Ce risque de décès est diminué (TRM réduite) pour les greffes réalisées à partir d'un donneur HLA compatible de la fratrie par rapport à un autre donneur. A nouveau, on retrouve l'impact favorable du stade non avancé de la maladie au moment de la transplantation et de l'aGVD modérée sur la survie. Par contre, la taille des centres a une influence sur l'issue des allogreffes réalisées pour LMC. Les centres réalisant plus de 15 allogreffes par an (grand centre) obtiennent de meilleurs résultats concernant la survie et la survie sans progression de la maladie que les centres en effectuant moins. Cette amélioration des résultats dans les grands centres est secondaire à une diminution de la mortalité par complications liées à la greffe. Les résultats concernant le risque de progression se sont améliorés pour la deuxième période de notre étude (greffe réalisée après 1995).

#### VI.A.6.g. Maladie non cancéreuse

Le risque de décès ou de progression pour les transplantations allogéniques réalisées pour maladie non maligne est influencé défavorablement par cinq variables : l'âge du receveur (>18 ans), le donneur (autre que donneur de la fratrie HLA compatible), la manipulation du greffon, la maladie du greffon (aGVH sévère), et la séquence de la greffe ( $\geq 2$ ).

### VI.A.7. Discussion complémentaire sur la leucémie myéloïde chronique

Les résultats obtenus dans la LMC sont discutés plus longuement car l'influence favorable de la taille du centre (grand) sur l'issue des allogreffes dans la LMC est une des constatations originales de notre analyse.

L'histoire naturelle de la LMC montre une survie de 5% à 10 ans sans traitement. L'évolution se fait en trois phases. La phase chronique dont la durée moyenne est de 4 ans (3 à 8 ans). La phase accélérée (inconstante) dure de 6 à 12 mois avant une transformation blastique qui est rapidement fatale. Dans la plupart des cas (85%) les patients sont en phase chronique au moment du diagnostic.

Chez l'adulte, la survie sans leucémie, après transplantation allogénique, varie de façon considérable (Gale 1998, Hansen 1998, Kantarjian 1996, McGlave 2000, Silver 1999) en fonction du stade de la maladie, de l'âge du patient et des caractéristiques du couple donneur/receveur. La survie sans leucémie à 3 ans d'après les données de l'IBMTR est de 57 %, 41%, 18% pour les greffes (n= 2231) réalisées entre 1987 et 1994, à partir d'un donneur de la fratrie HLA-compatible, respectivement en 1<sup>ère</sup> phase chronique, phase accélérée et phase blastique. (Horowitz 1996). La survie à 5 ans pour les greffes réalisées entre 1989 et 1997 en première phase chronique à partir d'un donneur HLA-identique pour les patients de moins de 20 ans est de 74% (Passweg 2004) pour l'IBMTR et de 72% pour l'EBMT(greffes réalisées entre 1989 et 1997). Les données de l'EBMT concernant les allogreffes (n=3142) réalisées entre 1989 et 1997 montrent une survie globale quelque soit le stade de la maladie de 65% à 5 ans pour les greffes familiales HLA-identiques et de 47% pour les greffes non apparentées (Gratwohl 1998). Cette survie globale est respectivement pour les patients de moins de 20 ans et de plus de 20 ans, en 1<sup>ère</sup> phase chronique à partir d'un donneur de la fratrie HLA-compatible, de 72% et de 70%. La survie sans leucémie pour l'ensemble des allogreffes est de 54%. La majorité des décès sont secondaires à une complication liée à la greffe (83%) (Gratwohl 1998). Un score de risque individuel a été établi par l'EBMT sur base des allogreffes réalisées entre 1989 et 1997 et aide à orienter les patients (Gratwohl 1998). Il correspond à la somme des facteurs de risques suivants :

- Type de greffe (0 pour les greffes familiales, 1 pour les greffes non familiales) ;
- Statut pré-greffe (0 pour les 1<sup>ère</sup> phase chronique, 1 pour les phases accélérées, 2 pour les phases blastiques) ;
- Age du receveur (0 pour <20 ans, 1 pour 20-40 ans, 2 pour > 40 ans) ;
- Combinaison du sexe (0 pour toutes sauf 1 pour les hommes avec un donneur féminin) ;
- Délai entre le diagnostic et la greffe (0 pour <1 an, 1 pour >1 an).

Le Tableau 6.21. donne la probabilité de survie sans récurrence à 5 ans et la mortalité liée à la greffe (TRM) en fonction du score (Gratwohl 1998)

Tableau 6.21. Probabilité de survie sans récurrence et de TRM à 5 ans en fonction du score de Gratwohl

Score	N	Survie sans récurrence (%)	TRM (%)
0	65	60	20
1	569	60	23
2	881	47	31
3	867	37	46
4	485	35	51
5	214	19	71
6	57	16	73

L'évolution défavorable associée à un plus grand nombre de facteurs de risque est liée à une augmentation de la TRM. Des probabilités de survie similaires ont été retrouvées pour les 3211 patients avec LMC enregistrés dans l'International Bone Marrow Transplant Registry (Passweg 2004). Le score défini par l'EBMT a donc été validé.

En appliquant le score de l'EBMT pour nos patients avec LMC, on retrouve la même tendance pour la survie sans récurrence et la TRM, quoique les résultats soient moins bons dans les groupes de score faible (Tableau 6. 22.).

Tableau 6.22. Probabilité de survie sans récurrence et de TRM à 5 ans en fonction du score de Gratwohl appliqué à notre registre

Score	N	Survie sans récurrence (%)	TRM (%)
0	68	44	34
1	31	21	41
2	99	39	35
3	36	23	50
4	28	25	51
5	21	16	58
6	3	33	50

Le seul paramètre qui n'est pas connu dans notre registre est la combinaison du sexe pour le couple donneur/receveur. Un facteur de risque plus élevé est attribué lorsque le donneur est une femme pour un receveur de sexe masculin. Dans notre série, 190 patients recevant une allogreffe pour LMC étaient de sexe masculin. Si on extrapole les données de l'IBMTR (Passweg 2004) qui observaient que 43% des hommes greffés avaient un donneur féminin, on peut postuler qu'environ 90 patients de notre registre auraient un facteur de risque supplémentaire pour la combinaison couple donneur/receveur. Dans notre registre, de manière intéressante la taille du centre (grand) a une influence favorable sur l'issue des greffes réalisées pour LMC. L'IBMTR avait déjà montré l'influence de la taille du centre sur l'issue des transplantations pour LMC, avec un RR de décès lié à une complication de la greffe de 1,53 et un RR d'échec du traitement de 1,38 pour les centres réalisant cinq ou moins allogreffes par an par rapport aux centres en réalisant un plus grand nombre (Bortin 1992).

L'effet de centre sur l'issue des transplantations a également été décrit par l'EBMT pour les LMA traitées par allogreffe à partir d'un donneur de la fratrie HLA-identique avec une survie sans leucémie meilleure pour les centres ayant réalisés plus de 352 greffes sur la période de 1987 à 1995 pour LMA en CR1 (RR de 0,71 avec un IC 95 de 0,52-0,96) par rapport aux centres en ayant réalisés moins (Frassoni 2000). Cet effet centre a été obtenu après ajustement pour les autres facteurs pronostiques.

Des procédures plus difficiles telles que des greffes non apparentées bénéficient favorablement de l'expérience de l'équipe réalisant ces greffes. L'IMUST a décrit une probabilité de survie accrue pour les greffes non apparentées réalisées dans des centres avec plus d'expérience. (Hows 1993). L'expérience belge dans le domaine des greffes non apparentées confirme ces données (Dresse 1999).

L'effet centre a également été étudié par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Elle observe que l'expérience du centre n'a pas d'influence significative sur l'issue des transplantations réalisées pour des indications diverses. Cependant, la probabilité de survie est meilleure dans les centres pédiatriques que dans les centres adultes et de plus cette probabilité s'améliore pour les greffes réalisées après 1996 (Mesnil 2004).

## **VI.B. Population pédiatrique**

### Introduction

L'objectif principal du travail est d'analyser les données des greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées en Belgique entre 1988 et 2000, afin de rechercher le type de greffes réalisées, les indications des greffes et les résultats obtenus sur le plan de la survie. Un des objectifs secondaires est d'analyser séparément les transplantations pédiatriques (enfants de moins de 18 ans).

Ce chapitre est subdivisé en trois parties :

- Analyse de la population pédiatrique totale ;
- Analyse de la population pédiatrique par pathologie ;
- Discussion sur les greffes pédiatriques.

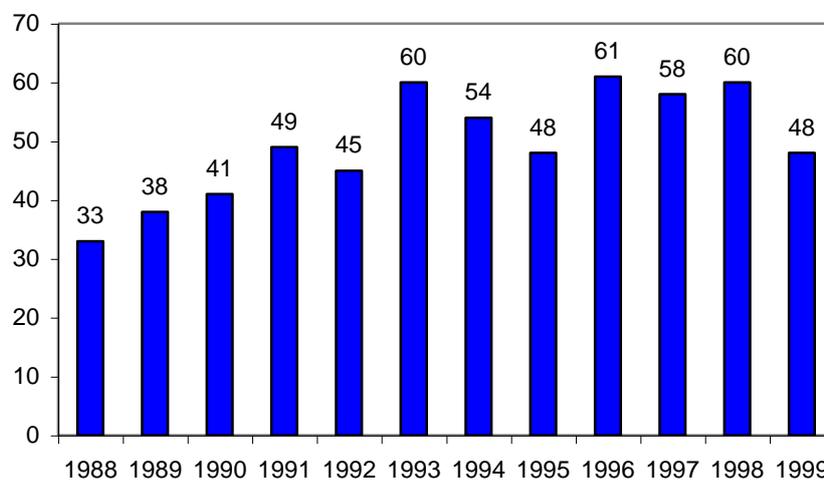
## VI.B.1. Analyse de la population pédiatrique totale

### VI.B.1.a. Analyses descriptives

#### Nombre de centres et nombre de greffes pédiatriques

Seize centres ont rapporté un total de 595 greffes pédiatriques réalisées de 1988 à 1999. L'évolution du nombre de greffes par année est présentée à la Figure 6.9. Cette évolution montre une relative stabilité du nombre de greffes pédiatriques réalisées chaque année, au moins depuis 1991.

Figure 6.9. Nombre de greffes pédiatriques réalisées de 1988 à 1999



Le nombre et le pourcentage de greffes pédiatriques réalisées de 1988 à 1999 dans chacun des centres ayant participé au registre sont mentionnés dans le Tableau 6.23., de même que le nombre et le pourcentage d'autogreffes pédiatriques, d'allogreffes pédiatriques et de greffes pédiatriques non-apparentées.

Les greffes pédiatriques ont représenté 13,5% de toutes les greffes réalisées. Deux centres n'ont réalisé que des greffes pédiatriques : le centre «UCL pédiatrie» et le centre «ULB pédiatrie». Parmi les 16 centres ayant effectué au moins une greffe pédiatrique, dix ont réalisé des greffes autologues et allogéniques et six n'ont pratiqué que des greffes autologues. Les dix centres qui ont réalisé des allogreffes ont tous réalisé des greffes non apparentées.

Tableau 6.23. Nombre et pourcentage de greffes pédiatriques, d'autogreffes, d'allogreffes et d'allogreffes non-apparentées réalisées dans chacun des centres participant au registre <sup>1</sup>

Centre	Nombre total de greffes	Greffes pédiatriques		Autogreffes pédiatriques		Allogreffes pédiatriques		Allogreffes pédiatriques non apparentées	
	N	N	% <sup>2</sup>	N	% <sup>3</sup>	N	% <sup>3</sup>	N	% <sup>4</sup>
<b>ULG</b>	439	56	12,8	21	37,5	35	62,5	14	40,0
<b>Saint-Joseph Liège</b>	36	0		0		0		0	
<b>UCL hématologie</b>	430	13	3,0	8	61,5	5	38,5	1	20,0
<b>UCL pédiatrie</b>	199	196	98,5	72	36,7	124	63,3	28	22,6
<b>UCL oncologie</b>	119	0		0		0		0	
<b>Mont-Godinne</b>	218	4	2,0	1	25,0	3	75,0	1	33,3
<b>ULB Bordet</b>	336	4	1,0	0		4	100,0	3	75,0
<b>ULB Erasme</b>	138	3	2,0	3	100,0	0		0	
<b>KUL</b>	715	76	10,5	35	46,1	41	53,9	11	26,8
<b>VUB</b>	320	51	16,0	16	31,4	35	68,6	10	28,6
<b>UIA</b>	178	7	4,0	3	42,9	4	57,1	1	25,0
<b>Stuyvenberg Antwerpen</b>	120	1	8,4	1	100,0	0		0	
<b>Middelheim Antwerpen</b>	53	2	3,8	2	100,0	0		0	
<b>Roeselaere</b>	65	0		0		0		0	
<b>Charleroi</b>	147	1	6,8	1	100,0	0		0	
<b>Brugge</b>	236	2	8,5	2	100,0	0		0	
<b>Jolimont</b>	85	1	1,2	1	100,0	0		0	
<b>ULB pédiatrie</b>	103	101	98,0	36	35,6	65	64,4	4	11,4
<b>RUG</b>	345	77	22,4	12	15,6	64	83,1	31	48,4
<b>Jumet</b>	1	0		0		0		0	
<b>Hasselt</b>	82	0		0		0		0	
<b>Citadelle Liège Adulte</b>	18	0		0		0		0	
<b>Tournai</b>	5	0		0		0		0	
<b>Saint-Jean Bruxelles</b>	3	0		0		0		0	
<b>TOTAL</b>	<b>4391</b>	<b>595</b>	<b>13,5</b>	<b>214</b>	<b>36,0</b>	<b>381</b>	<b>64,0</b>	<b>104</b>	<b>27,3</b>

<sup>1</sup> Le type de greffe est manquant pour une greffe rapportée par le centre RUG

<sup>2</sup> Pourcentage par rapport au nombre total de greffes réalisées dans le même centre

<sup>3</sup> Pourcentage par rapport au nombre de greffes pédiatriques réalisées dans le même centre

<sup>4</sup> Pourcentage par rapport au nombre d'allogreffes pédiatriques réalisées dans le même centre

Parmi les sept centres qui ont réalisé au moins 10 greffes pédiatriques, le pourcentage d'allogreffes effectuées varie considérablement, de 38,5% à 84,4%, et ne semble pas influencé par la taille du centre mesurée par le nombre total de greffes réalisées. On constate également que parmi les 10 centres ayant effectué au moins une greffe non-apparentée, seulement 5 en ont effectué au moins 10 sur la même période. Dans ce cas-ci, il s'agit des centres réalisant le plus grand nombre de greffes pédiatriques.

### Age et sexe

La population pédiatrique comprend 346 (58,3%) enfants de sexe masculin et 247 (41,7%) enfants de sexe féminin. Le sexe est inconnu pour deux enfants. L'âge moyen est de 9,1 ans (déviatoin standard : 5,6) et l'âge médian de 8,9 ans. Les valeurs extrêmes sont de 0,1 et de 17, 9 ans. La distribution par âge et sexe de la population pédiatrique est présentée au Tableau 6.24.

Tableau 6.24. Distribution par âge et sexe de la population pédiatrique

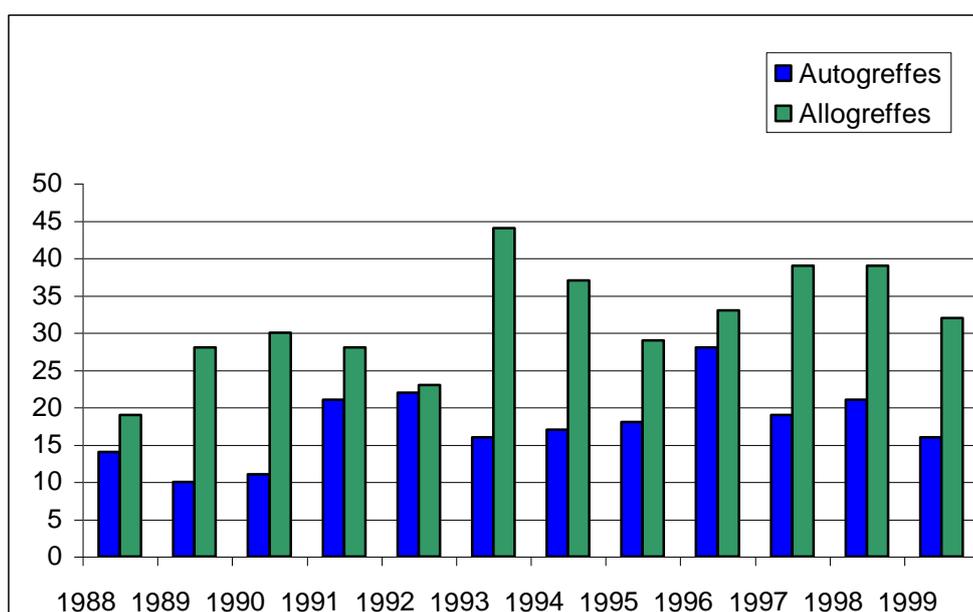
Age	Garçons	Filles	Inconnu	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<1 an	19 (3,2)	10 (1,7)	0	29 (4,9)
1-4 ans	92 (15,5)	59 (9,9)	1 (0,2)	152 (25,6)
5-9 ans	89 (15,0)	58 (9,8)	1 (0,2)	148 (24,9)
10-14 ans	73 (12,3)	64 (10,8)	0	137 (23,0)
15-17 ans	73 (12,3)	56 (9,4)	0	129 (21,7)
<b>TOTAL</b>	<b>346 (58,2)</b>	<b>247 (41,5)</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>595 (100,0)</b>

Il n'existe pas de différence entre l'âge des enfants ayant reçu une allogreffe (âge moyen : 8,8 ans, déviatoin standard : 5,5, valeurs extrêmes : 0,1 et 17,9) et celui des enfants ayant reçu une autogreffe (âge moyen : 9,5 ans, déviatoin standard : 5,7 ans, valeurs extrêmes : 1,3 et 17,9) ( $p=0,48$ ). Par contre, une différence d'âge moyen se marque en fonction du type de donneur : 7,5 ans pour un enfant ayant reçu des cellules d'un donneur jumeau, 9,4 ans lorsque le donneur était un frère ou une sœur, 5,3 ans lorsque le donneur était un parent, 9,5 ans lorsqu'il s'agissait d'un autre donneur familial et 8,5 ans lorsqu'il s'agissait d'un donneur non apparenté ( $p<0,01$ ).

### Type de greffe

Les pourcentages de greffes autologues et allogéniques réalisées chez les enfants sont différents de celles réalisées chez l'adulte. En effet, la majorité des transplantations pédiatriques sont allogéniques (n=381, soit 64,0%), alors que 214 greffes autologues (36,0%) ont été effectuées sur la même période (Figure 6.10.). Parmi les allogreffes, 27,3% ont utilisé des cellules hématopoïétiques provenant d'un donneur non apparenté.

Figure 6.10. Nombre d'autogreffes et d'allogreffes pédiatriques, par année



## Indications

Les indications des transplantations de cellules hématopoïétiques chez l'enfant sont présentées au Tableau 6.25.

Tableau 6.25.  
Indications des greffes chez l'enfant

<b>Indication</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>LMA</b>	98	16,5
<b>LLA</b>	140	23,5
<b>LMC</b>	24	4,0
<b>LNH</b>	43	7,2
<b>HK</b>	17	2,9
<b>SMD</b>	16	2,7
<b>SMP</b>	2	0,3
<b>AA</b>	42	7,1
<b>TUM SOL</b>	105	17,6
<b>GEN</b>	105	17,6
<b>AUTOIMM</b>	3	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>595</b>	<b>100,0</b>

Le groupe le plus important est représenté par les leucémies (LMA, LLA, LMC et SMD), avec un nombre total de 278 greffes effectuées, soit 46% du total.

Les indications des transplantations de cellules hématopoïétiques chez l'enfant par type de greffe sont présentées dans le tableau 6.26.

Tableau 6.26. Indications des transplantations chez l'enfant par type de greffe

<b>Indication</b>	<b>Autogreffes N (%)<sup>1</sup></b>	<b>Allogreffes N (%)<sup>2</sup></b>
<b>LMA</b>	32 (14,9%)	66 (17,3%)
<b>LLA</b>	29 (13,5%)	111 (29,1%)
<b>LMC</b>	1 (0,0%)	23 (6,0%)
<b>LNH</b>	30 (14,0%)	13 (3,4%)
<b>HK</b>	16 (7,5%)	1 (0,0%)
<b>SMD</b>	0	16 (4,2%)
<b>SMP</b>	0	2 (0,1%)
<b>AA</b>	0	42 (11,0%)
<b>SOL</b>	101 (47,0%)	4 (1,0%)
<b>GEN</b>	2 (0,1%)	103 (27,0%)
<b>AUTOIMMUN</b>	3 (1,4%)	0
<b>TOTAL</b>	<b>214</b>	<b>381</b>

<sup>1</sup> Pourcentage par rapport au nombre total des autogreffes

<sup>2</sup> Pourcentage par rapport au nombre total des allogreffes

Le nombre de greffes pédiatriques pratiquées par an et par pathologie est présenté dans le Tableau 6.27.

Tableau 6.27. Nombre de greffes par pathologie, de 1988 à 1999

Année	LMA	LLA	LMC	LNH	HK	SMD	SMP	AA	SOL	GEN	AUTOIMM	TOTAL
1988	6	8	3	3	0	0	0	2	6	5	0	33
1989	3	9	3	2	1	1	0	3	5	11	0	38
1990	4	11	1	3	0	0	1	4	6	11	0	41
1991	8	11	2	3	1	2	0	4	9	9	0	49
1992	5	10	0	5	0	0	0	3	14	8	0	45
1993	8	22	2	6	1	1	0	6	5	9	0	60
1994	7	10	2	5	1	0	1	3	11	14	0	54
1995	7	6	1	2	5	1	0	6	12	8	0	48
1996	15	13	0	6	2	2	0	2	14	7	0	61
1997	11	10	4	3	1	5	0	4	10	10	0	58
1998	16	16	3	2	4	3	0	3	4	7	2	60
1999	8	14	3	3	1	1	0	2	9	6	1	48
<b>TOTAL</b>	<b>98</b>	<b>140</b>	<b>24</b>	<b>43</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>42</b>	<b>105</b>	<b>105</b>	<b>3</b>	<b>595</b>

Ce tableau démontre la relative constance des indications des greffes pédiatriques sur la période étudiée.

### Séquence de la greffe

Un total de 561 enfants (94,3%) ont reçu une première greffe et 33 enfants (5,5%) ont reçu une 2<sup>ème</sup> ou une 3<sup>ème</sup> greffe. La donnée est manquante pour un enfant (0,2%). Parmi les trente-trois enfants ayant subi une 2<sup>ème</sup> ou une 3<sup>ème</sup> greffe, 21 (63,6%) l'ont reçue pour rechute, 8 (24,2%) l'ont reçue pour une non-prise ou un rejet du greffon, et 3 (9,1%) l'ont reçue pour une raison liée à un protocole. La donnée est manquante pour un enfant (3,0%).

### Origine du greffon

Comme indiqué au Tableau 6.28., l'origine du greffon fut en majorité la moelle (77,7% des greffes). Les cellules souches périphériques furent plus fréquemment employées comme greffon dans les greffes autologues (44,9%) que dans les greffes allogéniques (5,2%), alors que la moelle a constitué la source du greffon pour 92,1% des greffes allogéniques et pour seulement 51,4 % des greffes autologues. Neuf greffes de sang de cordon (1,5%) ont été répertoriées. L'origine du greffon pour les greffes pédiatriques a varié

dans le temps puisque pour la période de 89-91, le greffon était majoritairement de la moelle (98,5%), alors que pour la période de 1998-2000, la moelle constituait le greffon dans 54,6% et les PBSC dans 40,7%, le sang de cordon dans 3,7% et les moelles et PBSC combinées dans 0,9% des greffes. Le recours aux PBSC est encore plus marqué pour les autogreffes, puisque pour le début de la période d'observation, les PBSC étaient la source du greffon pour 2,4% des greffes pour devenir majoritaires (89,2%) pour la période de 1998 à 2000.

Tableau 6.28. Origine des greffons utilisés par type de greffe <sup>1</sup>

Origine du Greffon	Autogreffes	Allogreffes				TOTAL
		Jumeau ou fratrie	Parents	Autre donneur familial	Grefe non apparentée	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Moelle	110 (51,4)	223 (95,3)	25 (75,8)	7 (77,8)	96 (92,3)	461 (77,7)
cellules souches périphériques	96 (44,9)	8 (3,4)	8 (24,2)	2 (22,2)	2 (1,9)	116 (19,5)
sang de cordon	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,8)	9 (1,5)
moelle et cellules souches périphériques	8 (3,74)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (1,3)
<b>TOTAL</b>	<b>214 (100)</b>	<b>234 (100)</b>	<b>33 (100)</b>	<b>9 (100)</b>	<b>104 (100)</b>	<b>594 (100)</b>

<sup>1</sup> Le type de greffe est manquant pour une greffe

### Type de donneur

Pour les 380 allogreffes connues (Tableau 6.29.), le donneur est un jumeau identique (n=1, 0,3%), un frère ou une sœur, (n=233, 61,3% des allogreffes), un parent (n=33, 8,7%), un autre membre de la famille (n=9, 2,4%) ou un donneur non apparenté (n=104 greffes, 27,4%). La majorité des greffes allogéniques ont été réalisées à partir de cellules médullaires comme source de greffon (Tableau 6.28). Parmi les 234 donneurs de la fratrie (y compris un jumeau), 223 (95,3%) ont donné leur moelle, 8 ont donné des cellules souches périphériques (3,4 %), et 3 ont donné du sang de cordon (1,3%). La même répartition s'observe pour les donneurs non apparentés (n=104) : 96 ont donné leur moelle (92,3%), 2 ont donné leurs cellules souches périphériques (1,9%) et 6 ont donné du sang de cordon (5,8%).

### Compatibilité entre donneur et receveur

La majorité des transplantations pédiatriques allogéniques réalisées (79,2%) étaient HLA identiques, tandis que 8,7% des greffes ne l'étaient pas (présence d'au moins un mismatch majeur) (Tableau 6.29.). Les renseignements concernant le typage HLA étaient manquants pour 4,5% des allogreffes.

Tableau 6.29. Compatibilité des allogreffes par type de greffe <sup>1</sup>

Niveau de compatibilité	Allogreffes				TOTAL
	Jumeau ou fratrie	Parents	Autre donneur familial	Greffe non apparentée	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Mismatch majeur = 0 et mismatch mineur = 0</b>	223 (95,3)	10 (30,3)	2 (22,2)	66 (63,5)	<b>301 (79,2)</b>
<b>Mismatch majeur = 0 et mismatch mineur inconnu</b>	0	1 (3,0)	3 (33,3)	21 (20,2)	<b>25 (6,6)</b>
<b>Mismatch majeur = 0 et mismatch mineur &gt; 0</b>	0	0	0	5 (4,8)	<b>5 (1,3)</b>
<b>Mismatch majeur &gt; 0 et mismatch mineur = 0, &gt; 0 ou inconnu</b>	5 (2,1)	20 (60,6)	4 (44,4)	4 (3,9)	<b>33 (8,7)</b>
<b>Mismatch majeur inconnu et mismatch mineur inconnu</b>	6 (2,6)	2 (6,1)	0	8 (7,7)	<b>17 (4,5)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>234 (100)</b>	<b>33 (100)</b>	<b>9 (100)</b>	<b>104 (100)</b>	<b>380 (100)</b>

<sup>1</sup> Le type de greffe est manquant pour une greffe

Le degré d'histocompatibilité sérologique complète varie en fonction du type de donneur ; il était de 95,3 % pour les greffes familiales réalisées à partir d'un jumeau, d'un frère ou d'une sœur, de 30,3% pour les greffes réalisées à partir d'un parent et de 63,5% pour les greffes non apparentées.

Le pourcentage de greffes avec un degré d'incompatibilité majeur varie également en fonction de l'origine du greffon. Ce pourcentage était de 6% parmi les 351 greffes réalisées à partir d'une moelle, de 40% parmi les 20 greffes réalisées à partir de cellules souches périphériques, et de 33% parmi les 9 greffes réalisées à partir du sang de cordon. Les données concernant le typage HLA sont de meilleure qualité pour les greffes de cellules souches périphériques et de sang de cordon, puisque toutes les données d'histocompatibilité sont connues pour ce type de greffe.

### Manipulation du greffon

La majorité des autogreffes (87,4%) et des allogreffes (93,0%) n'a pas eu de purge. L'utilisation d'une purge varie en fonction du greffon : un pourcentage plus élevé de greffons provenant de cellules périphériques (17,0%) que de greffons médullaires (7,4%) a été manipulé. Aucun sang de cordon n'a été manipulé.

### Irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale (TBI) fut administrée chez 231 enfants (39,9 %). Ceux-ci incluaient 16 enfants de moins de 4 ans, dont 2 enfants de moins d'un an présentant respectivement une LMC et une AA, 4 enfants âgés de 1 à 2 ans (2 LMA, 1 AA et 1 tumeur solide), 7 enfants âgés de 2 à 3 ans et 3 enfants âgés de 3 à 4 ans.

Les indications pour lesquelles aucun enfant n'a été irradié sont les maladies génétiques, les maladies de Hodgkin (sauf un enfant de 17 ans) et les maladies auto-immunes. Dix-sept enfants (2,9%) ont subi une irradiation lymphoïde totale (TLI) : 1 pour une LMA, 4 pour une AA et 12 pour une maladie génétique. L'information concernant l'irradiation est manquante pour 16 enfants (2,7%).

### Score de gravité de la maladie

La distribution des scores de gravité de chaque pathologie au moment de la greffe est présentée au Tableau 6.30.

Tableau 6.30. Distribution (%) des scores de gravité de la maladie au moment de la greffe, par pathologie

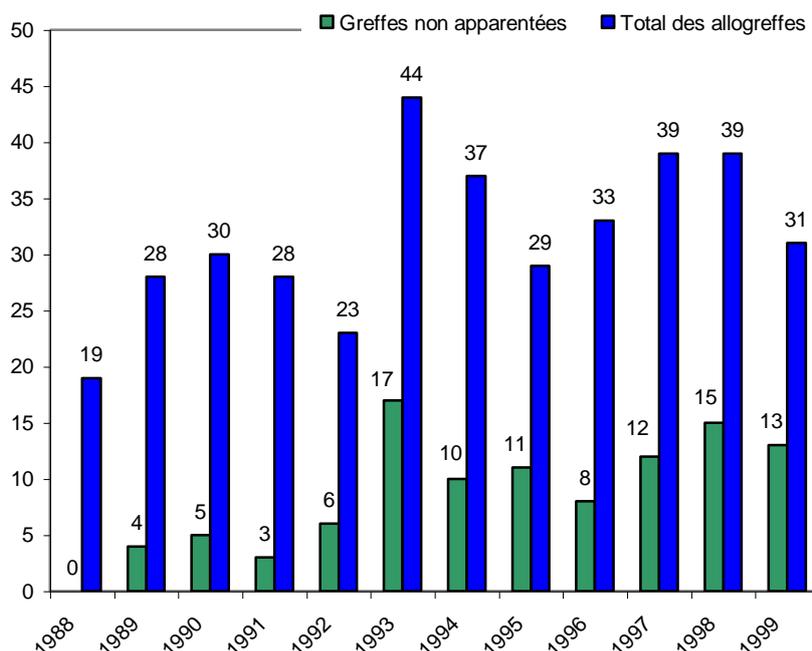
	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>	<b>Score inconnu</b>	<b>TOTAL</b>
<b>LMA</b>	0	63,3	17,3	16,3	3,1	100
<b>LLA</b>	0	27,1	46,4	26,4	0,0	100
<b>LMC</b>	0	70,8	20,8	4,2	4,2	100
<b>LNH</b>	0	55,8	18,6	25,6	0	100
<b>HK</b>	0	17,6	23,5	47,1	11,8	100
<b>SMD</b>	0	18,7	37,5	43,8	0	100
<b>SMP</b>	0	0	100,0	0	0	100
<b>AA</b>	90,5	0	0	0	9,5	100
<b>SOL</b>	0	40,0	19,1	37,1	3,8	100
<b>GEN</b>	99,1	0	0	0	0,9	100
<b>AUTOIMM</b>	33,3	0	0	0	66,7	100
<b>TOTAL</b>	<b>24,0</b>	<b>31,8</b>	<b>21,3</b>	<b>20,0</b>	<b>2,9</b>	<b>100</b>

La majorité des greffes pour une LMA sont réalisées en RC1 contrairement aux greffes réalisées pour LLA qui le sont principalement en RC2. Les maladies non cancéreuses sont transplantées avec un stade non avancé.

### Greffes non apparentées pédiatriques

Dix centres ont réalisé un total de 104 greffes pédiatriques non apparentées (Tableau 6.23.). L'évolution du nombre total d'allogreffes et d'allogreffes non apparentées par année est représentée à la Figure 6.11. Aucune greffe non apparentée n'a été effectuée en 1988, les premières greffes de ce type ayant débuté en 1989. Il n'y a pas d'évolution notable sur les 7 dernières années.

Figure 6.11. Nombre d'allogreffes et de greffes non apparentées réalisées chez l'enfant de 1988 à 1999



La moelle fut la source principale du greffon pour les greffes non apparentées pédiatriques (92,3%), tandis que 6 greffes non apparentées ont été réalisées à partir de sang de cordon (5,8%).

### Maladie du greffon contre l'hôte

Parmi les 363 allogreffes pour lesquelles il existe des informations concernant la GVH aiguë, 52,6% (n=191) n'ont pas développé de GVH aiguë, 32,2 % (n=117) ont développé une GVH aiguë modérée (grade 1-2) et 15,2% (n=55) ont développé une GVH aiguë sévère (grade 3-4). Ces chiffres sont quelque peu modulés en fonction du degré de compatibilité HLA : parmi les greffes HLA-identiques (n=298), 52,4% (n=156) n'ont pas eu de GVH aiguë, et 13,1% (n=39) ont eu une GVH sévère (grade 3-4). Pour les greffes non HLA-identiques

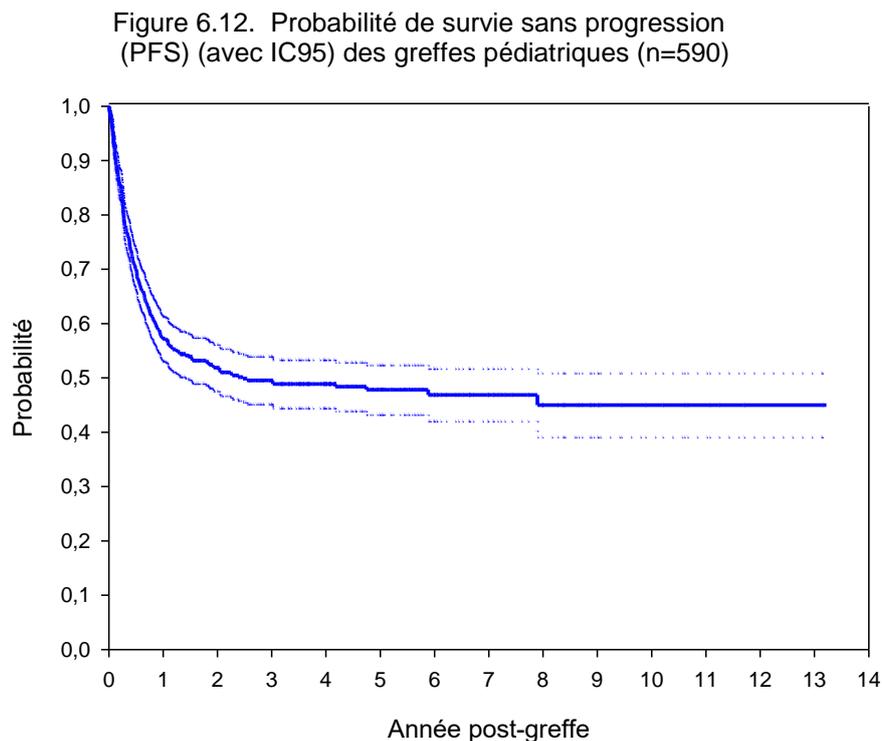
(n=38), 47,4% (n=18) n'ont pas eu de GVH aiguë et 34,2% (n=13) ont une GVH aiguë de grade 3-4 ( $p<0,01$ ).

Parmi les 380 enfants ayant subi une allogreffe, 303 (79,7%) sont encore vivants au jour 100 et sont donc évaluables pour la GVH chronique. Cette information est inconnue pour 19 patients (6,3%). Parmi les 284 enfants avec des données complètes, le taux global de GVH chronique est de 22,9% (n=65). En fonction de la source de cellules, le taux de cGVH est plus important pour les PBSC (33,3%) que pour la moelle (20,9%). Parmi les 240 greffes HLA-identiques, le taux de GVH chronique est de 19,6%. Parmi les 25 greffes HLA non identiques, le taux de GVH chronique est de 52,0% ( $p<0,01$ ).

## VI.B.1.b. Analyse de la survie sans progression (PFS)

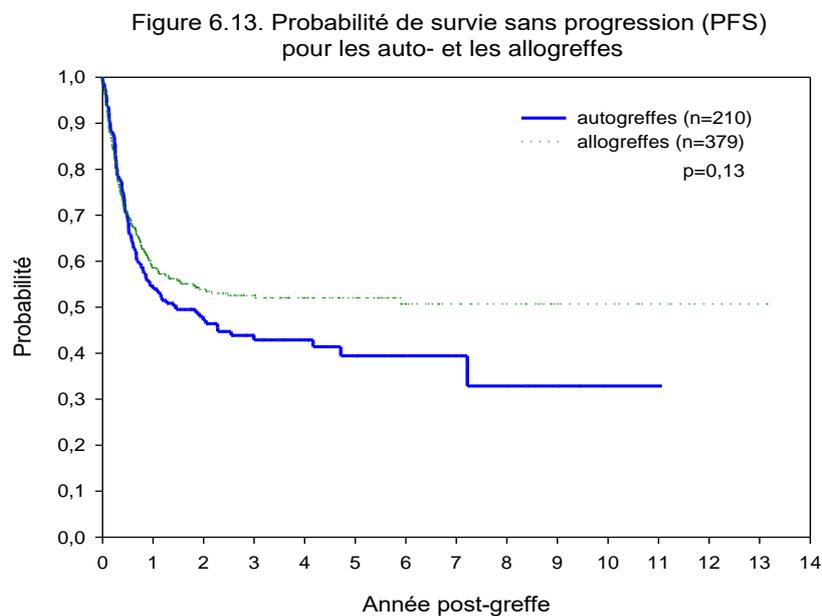
### 1. Courbes de survie

La Figure 6.12. présente la courbe de survie sans progression (PFS) de toutes les greffes pédiatriques.



La probabilité de survie sans progression de la maladie est de 0,57 (IC95 : 0,53-0,61) à 1 an et de 0,48 (IC95 : 0,43-0,52) à 5 ans. La probabilité médiane de survie sans progression est atteinte après 2,5 ans. Cette valeur indique le délai après lequel 50% des enfants greffés seront décédés ou présenteront une progression de la maladie.

La survie sans progression de la maladie est meilleure pour les allogreffes que pour les autogreffes, comme l'indique la Figure 6.13. Cependant, cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,13$ ). Pour les autogreffes, les survies à 1 et 5 ans après la greffe sont de 0,55 (IC95 : 0,48-0,62) et de 0,39 (0,31-0,48), pour les allogreffes, ces probabilités sont de 0,59 (0,54-0,64) et de 0,52 (0,47-0,58). Contrairement à la population générale du registre, à aucun moment la courbe des autogreffes n'est supérieure à celle des allogreffes.



La probabilité de survie sans progression varie selon les caractéristiques des greffes, comme indiqué dans le tableau 6.31.

Tableau 6.31. Probabilités de survie sans progression (PFS) à 1 et 5 ans après la greffe

Variable	Catégorie	Effectifs	P (1)	IC95	P (5)	IC95	p
<b>TOUS</b>		590	0,57	0,53-0,61	0,48	0,43-0,52	
<b>Age</b>	<1 an	28	0,51	0,31-0,72	0,51	0,31-0,72	0,98
	1-4 an(s)	151	0,57	0,49-0,65	0,47	0,38-0,56	
	5-9 ans	147	0,60	0,52-0,68	0,46	0,35-0,57	
	10-14 ans	137	0,55	0,46-0,64	0,47	0,38-0,56	
	15-18 ans	127	0,58	0,49-0,66	0,48	0,38-0,56	
<b>Sexe</b>	masculin	343	0,54	0,48-0,59	0,45	0,39-0,51	0,06
	féminin	245	0,62	0,55-0,68	0,52	0,45-0,59	
<b>Séquence de la greffe</b>	1 <sup>ère</sup> greffe	557	0,59	0,54-0,63	0,49	0,44-0,54	<0,01
	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	33	0,32	0,16-0,49	0,25	0,09-0,40	
<b>Maladie</b>	LMA	98	0,53	0,43-0,63	0,46	0,35-0,57	<0,01
	LLA	139	0,46	0,37-0,54	0,35	0,26-0,44	
	LMC	24	0,52	0,30-0,74	0,30	0,01-0,58	
	LNH	42	0,66	0,52-0,81	0,58	0,43-0,73	
	HK	16	0,73	0,58-1,00	0,53	0,20-0,86	
	SMD	16	0,38	0,14-0,61	0,38	0,14-0,61	
	AA	42	0,72	0,58-0,86	0,62	0,46-0,78	
	SOL	103	0,44	0,34-0,54	0,28	0,15-0,41	
	GEN	105	0,80	0,72-0,88	0,78	0,71-0,87	
<b>Score de gravité de la maladie</b>	0	150	0,78	0,71-0,84	0,74	0,66-0,81	<0,01
	1	188	0,67	0,60-0,74	0,56	0,47-0,64	
	2	127	0,46	0,37-0,55	0,30	0,20-0,39	
	3	125	0,29	0,20-0,37	0,23	0,15-0,31	
<b>GVH aiguë (allogreffes)</b>	aucune	191	0,61	0,54-0,68	0,55	0,47-0,63	<0,01
	modérée	117	0,68	0,59-0,76	0,60	0,50-0,69	
	grave	55	0,36	0,23-0,50	0,32	0,19-0,45	
<b>GVH chronique (allogreffes) <sup>1</sup></b>	aucune	293	0,72	0,66-0,78	0,64	0,57-0,71	0,86
	présente	67	0,73	0,62-0,84	0,63	0,51-0,76	
<b>Type de greffe</b>	autogreffes	210	0,55	0,48-0,62	0,44	0,36-0,51	0,13
	allogreffes	379	0,59	0,54-0,64	0,53	0,47-0,58	
<b>Origine du donneur (allogreffes)</b>	jumeau ou fratrie	233	0,71	0,65-0,77	0,65	0,59-0,72	<0,01
	parents	33	0,49	0,30-0,67	0,39	0,20-0,58	
	autre famille	9	0,78	0,51-1,00	0,78	0,51-1,00	
	non apparenté	104	0,33	0,24-0,42	0,25	0,16-0,34	
<b>Niveau de compatibilité (allogreffes)</b>	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur = 0	301	0,63	0,57-0,69	0,56	0,50-0,62	<0,01
	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur inconnu	25	0,38	0,18-0,57	0,28	0,06-0,50	
	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur > 0	5	0,40	0,00-0,83	0,40	0,00-0,83	
	mismatch majeur > 0 et mismatch mineur quelconque	33	0,40	0,22-0,58	0,40	0,22-0,58	
	mismatch majeur inconnu	15	0,52	0,26-0,78	0,44	0,18-0,70	
	mismatch mineur inconnu						
<b>Origine du greffon (toutes les greffes)</b>	moelle	458	0,57	0,53-0,62	0,49	0,44-0,54	0,25
	CS périphériques	115	0,59	0,49-0,68	0,44	0,25-0,63	
	sang de cordon	9	0,56	0,23-0,88	0,56	0,23-0,88	
	moelle et CS périphériques	8	0,38	0,04-0,71	0,38	0,04-0,71	

Tableau 6.31. (suite) Probabilités de survie sans progression (PFS) à 1 et 5 ans après la greffe

<b>Origine du greffon (autogreffes)</b>	moelle	107	0,52	0,42-0,62	0,45	0,36-0,55	0,24
	CS périphériques	95	0,60	0,47-0,69	0,43	0,31-0,56	
	moelle et CS périphériques	8	0,38	0,04-0,71	0,38	0,04-0,71	
<b>Origine du greffon (allogreffes)</b>	moelle	350	0,59	0,54-0,64	0,53	0,47-0,59	0,55
	CS périphériques	20	0,54	0,32-0,76	0,46	0,23-0,70	
	sang de cordon	9	0,55	0,23-0,88	0,55	0,23-0,88	
<b>Manipulation du greffon</b>	non	536	0,58	0,54-0,62	0,49	0,45-0,54	0,07
	oui	54	0,50	0,36-0,64	0,32	0,16-0,47	
<b>Irradiation corporelle totale</b>	non	345	0,58	0,52-0,63	0,48	0,41-0,54	0,87
	oui	231	0,57	0,50-0,64	0,48	0,41-0,55	

<sup>1</sup>Le chiffre est donné pour les patients à risque, c'est-à-dire vivants au jour 100.

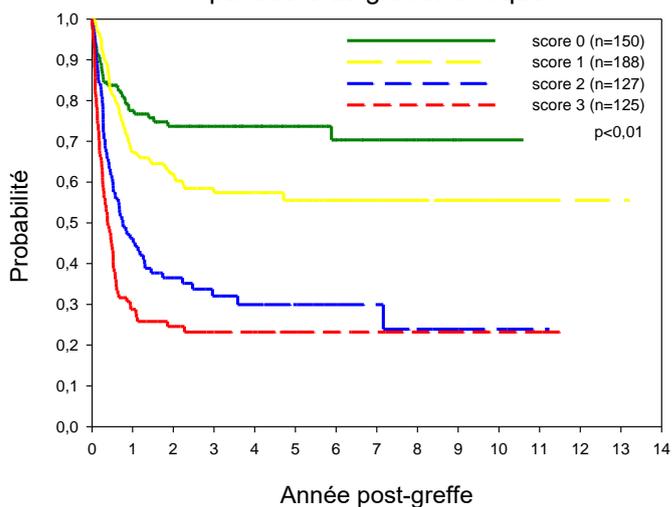
L'examen de la Figure 6.13. et du Tableau 6.31. permet d'identifier certaines tendances :

- La probabilité de survie sans progression atteint 57% un an après la greffe et diminue légèrement par la suite, que ce soit dans l'ensemble de la population pédiatrique ou chez des enfants possédant des caractéristiques spécifiques. Les facteurs qui déterminent la survie agissent principalement durant les trois premières années, et essentiellement la 1<sup>ère</sup> année ;
- Les probabilités de survie en fonction des catégories des variables examinées varient autour de cette valeur de 57%, mais cette variation reste peu importante pour la plupart de ces variables et de leurs catégories ;
- Bien que des différences puissent être observées entre certaines de leurs catégories, les variables pour lesquelles on observe globalement peu ou pas de différence statistiquement significative entre les courbes sont l'âge, le sexe, le type de greffe, l'origine du greffon (pour l'ensemble des greffes, les autogreffes et les allogreffes), la GVH chronique, la manipulation du greffon et l'irradiation corporelle totale ;
- Les patients recevant une allogreffe ont en moyenne une survie sans progression supérieure (0,59 à 1an et 0,53 à 5 ans) à celle de patients recevant une autogreffe (0,55 à 1 an et 0,44 à 5 ans). Cette différence n'est pas statistiquement significative ;
- Pour les variables suivantes, une différence statistiquement significative entre les courbes de survie a été observée : la séquence de la greffe, la maladie, le score de gravité de la maladie, la présence d'une GVH aiguë (et sa gravité), l'origine du donneur et le niveau de comptabilité de la greffe dans les allogreffes. L'évolution des courbes de survie pour ces variables est examinée plus en détail, ci-dessous, sauf pour la maladie, dont l'influence sur la survie sans progression est examinée au Chapitre VI.B.2. en fonction du diagnostic.

### Score de gravité de la maladie

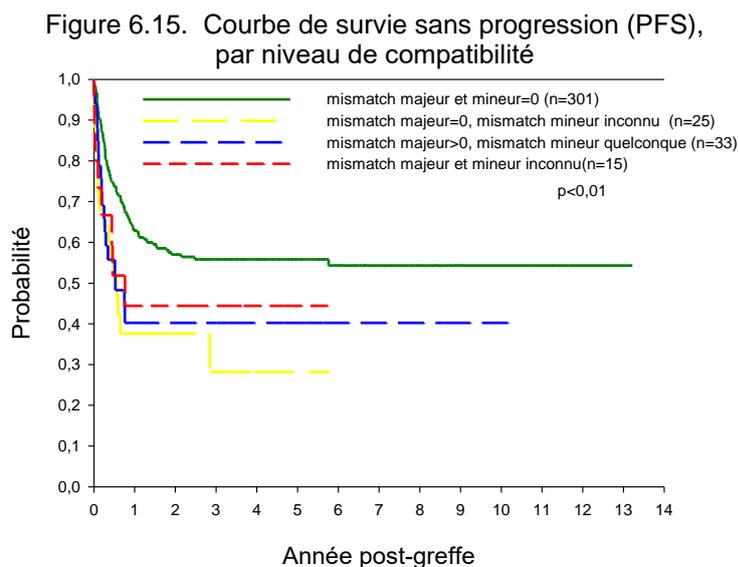
La Figure 6.14. montre qu'il existe de fortes différences pour la probabilité de survie en fonction du statut de la maladie au moment de la greffe. On remarque également que les différences entre les courbes de survie se marquent dès la première année. Les différences après la première année se maintiennent pendant une période d'au moins 10 ans. Néanmoins, les résultats pour les maladies avancées ne sont pas négligeables car ces enfants auraient une probabilité de survie extrêmement faible sans greffe. Dans ce groupe, il n'y a plus d'évènement au-delà de 2 ans.

Figure 6.14. Probabilité de survie sans progression (PFS) par score de gravité clinique



### Niveau de compatibilité de la greffe (allogreffes uniquement)

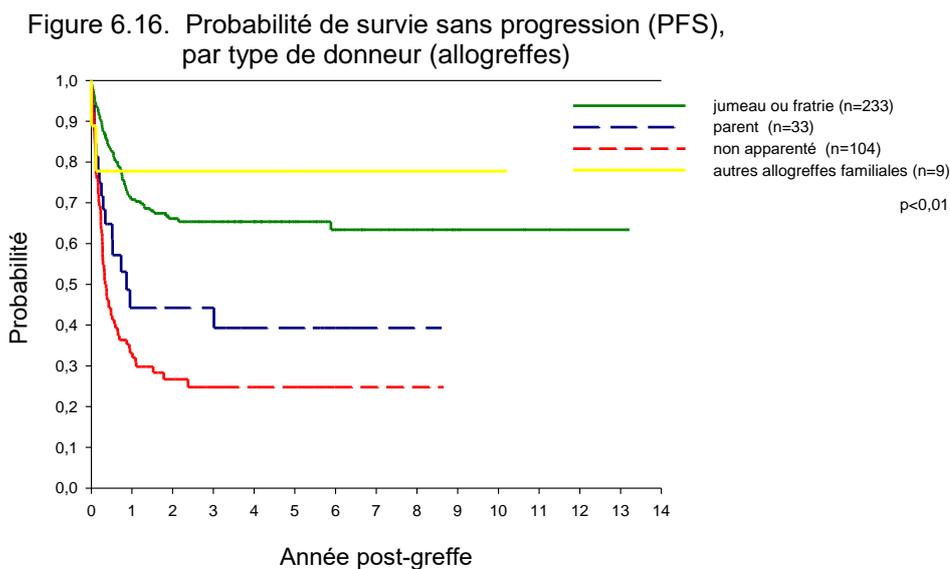
La Figure 6.15. présente les probabilités de survie en fonction du niveau de compatibilité de la greffe, évalué par la présence ou l'absence d'un mismatch majeur ou mineur dans le sens du rejet ou dans le sens d'une GVH. La différence se marque principalement pour les patients qui n'ont pas de mismatch majeur ou mineur ; leur probabilité de survie est supérieure à celle des autres patients, et cela dès la première année.



### Origine du donneur

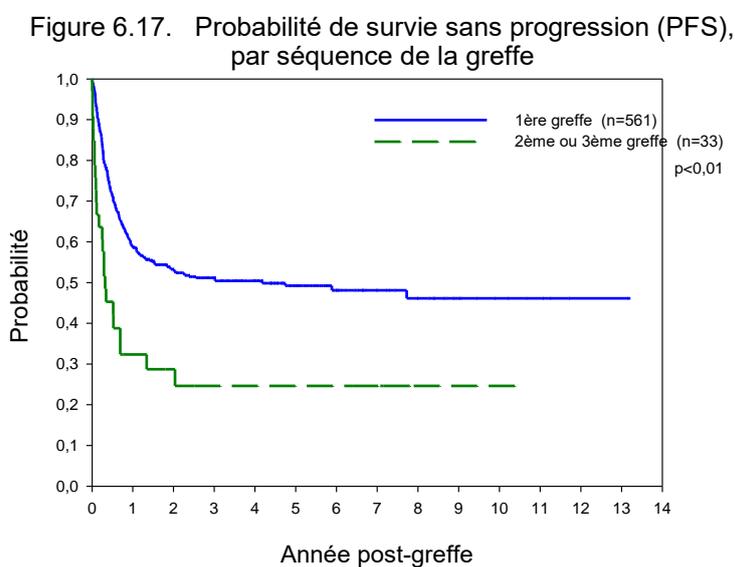
Parmi les patients recevant une allogreffe, la survie sans progression est meilleure lorsque les cellules transplantées proviennent d'un frère ou d'une sœur (0,71 à 1 an et 0,65 à 5 ans) que lorsqu'elles proviennent d'un donneur non apparenté (0,33 à 1 an et 0,25 à 5 ans). Un seul patient a reçu une greffe d'un jumeau (Figure 6. 16.).

Il faut noter que la survie était encore supérieure lorsque le donneur était un autre donneur familial (0,78), mais cette probabilité repose sur 9 patients uniquement, et l'intervalle de confiance est très large (0,51 à 1,00).



### Séquence de la greffe

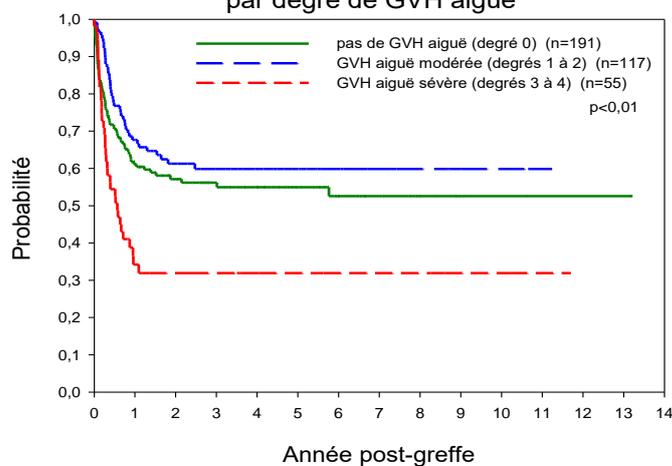
Une différence importante de la survie sans progression se marque en ce qui concerne la séquence de la greffe (Figure 6.17.). La probabilité observée pour la survie à 5 ans est de 0,49 pour une première greffe, tandis qu'elle est de 0,25 lorsqu'il s'agit d'une deuxième ou d'une troisième greffe. Cette différence se manifeste dès le début de la période de suivi. Cependant, pour les 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> greffes, il n'y a plus d'évènement au-delà de 2 ans.



## GVH aiguë

Il existe une différence importante de survie sans progression entre d'une part les patients présentant une GVH aiguë sévère (grade 3-4) (0,32 à 5 ans) et d'autre part les patients présentant une GVH aiguë modérée (0,60) ou pas de GVH aiguë (0,55). Dans le groupe avec GVH aiguë sévère, il n'y a cependant plus d'évènement au-delà d'un an (Figure 6.18.).

Figure 6.18. Probabilité de survie sans progression (PFS), par degré de GVH aiguë



## Type de greffe

Le résultat de l'analyse par type de greffe ne paraît pas logique à première vue, puisque l'on s'attendrait à une meilleure survie initiale chez les patients recevant une autogreffe (figure 6.19.). La différence provient, du moins en partie, de la sélection du type de greffe en fonction de l'indication. Ceci est démontré au Tableau 6.32., qui présente les probabilités de PFS pour les autogreffes et les allogreffes par score de gravité de la maladie. Cette stratification a été préférée à la stratification par le diagnostic lui-même, étant donné le grand nombre de diagnostics différents et le faible nombre de patients pour beaucoup de diagnostics.

En effet, les deux variables sont étroitement liées (voir la définition du score de gravité au chapitre IV. G), mais le plus petit nombre de catégories pour le score procure une précision supérieure. Les données du Tableau 6.30. montrent que la proportion d'allogreffes est beaucoup plus grande (97%) pour les patients possédant un score 0 (maladies non cancéreuses) que pour les patients possédant le niveau de gravité le plus grand (47%). Pour chacune des catégories de score, les probabilités de PFS pour les autogreffes sont pratiquement égales à celles des allogreffes.

Il faut cependant tenir compte du fait que les pathologies concernées sont différentes, la plupart des leucémies étant allogreffées, tandis que les autogreffes concernent presque toutes les tumeurs solides. L'absence de plateau dans les autogreffes suggère que la survie à long terme pourrait devenir significativement supérieure pour les allogreffes.

Figure 6.19. Probabilité de survie sans progression (PFS), par type de greffe

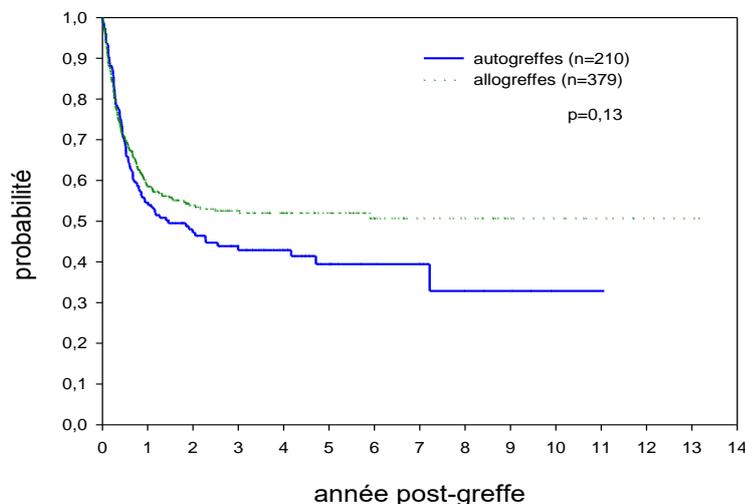


Tableau 6.32. Probabilités de survie sans progression (PFS) à 1 et 5 ans après la greffe, en fonction du score de gravité de la maladie et du type de greffe

Score	Type de greffe	Effectifs		P (1)	IC95	P (5)	IC95	p
		N	%					
<b>Score 0</b>	autogreffes	5	3,4	0,80	0,45-1,00	0,80	0,45-1,00	0,85
	allogreffes	144	96,6	0,77	0,70-0,84	0,73	0,66-0,81	
<b>Score 1</b>	autogreffes	92	48,9	0,70	0,60-0,80	0,53	0,39-0,67	0,77
	allogreffes	96	51,1	0,65	0,55-0,75	0,56	0,45-0,68	
<b>Score 2</b>	autogreffes	47	37,0	0,51	0,36-0,66	0,30	0,14-0,46	0,59
	allogreffes	80	63,0	0,44	0,32-0,55	0,30	0,19-0,42	
<b>Score 3</b>	autogreffes	66	52,8	0,33	0,20-0,45	0,22	0,11-0,34	0,31
	allogreffes	59	47,2	0,25	0,14-0,36	0,23	0,12-0,34	

## 2. Variables associés au risque de décès ou de progression

Les variables associées au risque de décès ou de progression ont été recherchées en mettant au point un modèle multivarié à risques proportionnels (modèle de Cox). La méthodologie employée pour élaborer ce modèle a été présentée au chapitre IV.H. Les variables retenues dans le modèle construit pour la population pédiatrique totale sont présentées dans le Tableau 6.33. et les variables non-retenues sont présentées dans le Tableau 6.34. qui ne montre donc que le résultat des analyses univariées.

Tableau 6.33. Variables retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès ou de progression dans la population pédiatrique totale

Variable	Sujets	Décès ou progression	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Type de greffe</b>								
autogreffe	210	109	Réf.			Réf.		
allogreffe – jumeau/fratrie	223	72	0,53	0,39-0,71	<0,01	0,86	0,62-1,20	0,38
autre allogreffe familiale	52	21	0,79	0,50-1,27	0,33	1,22	0,76-1,98	0,41
allogreffe non apparentée	104	75	1,87	1,39-2,50	<0,01	2,32	1,67-3,21	<0,01
<b>Irradiation corporelle totale</b>								
non	345	157	Réf.			Réf.		
oui	231	112	1,02	0,80-1,30	0,87	0,73	0,56-0,95	0,02
<b>Score de maladie</b>								
score 0	150	37	Réf.			Réf.		
score 1	188	70	1,54	1,03-2,29	0,03	2,00	1,27-3,17	<0,01
score 2	127	80	3,31	2,24-4,89	<0,01	3,65	2,34-5,69	<0,01
score 3	125	90	4,98	3,39-7,32	<0,01	5,46	3,51-8,48	<0,01

Le score de la maladie est la variable la plus fortement associée au risque de décès ou de progression de la maladie. Dans l'analyse multivariée (dans laquelle les résultats sont ajustés pour l'effet des autres variables), le risque est accru par 2, 3,7 et 5,5 pour les scores 1, 2 et 3 par rapport au score 0. Ces résultats diffèrent peu des résultats de l'analyse univariée, suggérant ainsi que cette association est peu influencée par d'autres caractéristiques des greffes ou des patients. Le risque de décès ou de progression est également plus élevé lorsque la greffe provient d'un donneur non apparenté, quel que soit le score initial de la maladie. L'irradiation corporelle totale est associée à une réduction de 27% du risque de décès ou de progression. On peut noter que cette association n'apparaissait pas en analyse univariée. Cela s'explique probablement par le fait qu'une irradiation est réalisée plus fréquemment dans les greffes de score 1 (52,9%) et de score 2 (57,1%) que dans les greffes de score 0 (10,6%) et de score 3 (36,1%). L'effet de l'irradiation ne devient donc manifeste que lorsque ces différences sont prises en compte dans l'analyse multivariée.

La plupart des variables testées n'ont pas été retenues dans le modèle final (Tableau 6.34.). Un certain nombre de variables, comme la séquence de la greffe, le matching HLA ou la taille du centre, sont statistiquement associées au risque de décès ou de progression en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée. Cette observation s'explique par la corrélation de ces variables avec d'autres variables plus étroitement associées au risque, qui «reprennent à leur compte» l'association de la première variable dans l'analyse multivariée. La séquence de la greffe est étroitement associée au score de gravité et aux greffes non apparentées et la présence d'un mismatch est associée aux greffes non apparentées. Le risque accru de décès ou de progression dans les grands centres s'explique par la concentration des greffes non apparentées et des greffes à score de gravité plus élevé dans ces centres.

Tableau 6.34. Variables non retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès ou de progression dans la population pédiatrique totale

Variable	Sujets	Décès ou progression	Analyse univariée (non ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p
<b>Age</b>					
<5 ans	179	95	Réf.		
5-9 ans	147	68	0,99	0,72-1,37	0,96
10-14 ans	137	65	1,08	0,78-1,49	0,64
15-17 ans	127	59	1,04	0,74-1,45	0,83
<b>Sexe</b>					
masculin	343	171	Réf.		
féminin	245	105	0,79	0,62-1,01	0,06
<b>Séquence de la greffe</b>					
1 <sup>ère</sup> greffe	557	253	Réf.		
2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	33	24	2,18	1,43-3,31	<0,01
<b>Année de la greffe</b>					
≤1995	364	178	Réf.		
>1995	226	99	1,09	0,85-1,40	0,48
<b>Matching HLA</b>					
pas de mismatch majeur	557	259	Réf.		
mismatch majeur	33	18	1,46	0,90-2,35	<0,01
<b>PBSC</b>					
non	467	218	Réf.		
oui	123	59	1,18	0,89-1,58	0,26
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	536	245	Réf.		
oui	54	32	1,40	0,97-2,03	0,07
<b>Taille du centre (nombre total de greffes)</b>					
petit (<20/an)	300	127	Réf.		
moyen (20-40/an)	73	38	1,63	1,14-2,35	<0,01
grand (>40/an)	217	112	1,41	1,09-1,81	<0,01

Les résultats de l'analyse multivariée effectuée spécifiquement pour les allogreffes sont présentés aux Tableaux 6.35. et 6.36.

Tableau 6.35. Variables retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès ou de progression dans la population pédiatrique recevant une allogreffe

Variable	Sujets	Décès ou progression	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Origine du donneur</b>								
jumeau/fratrie	233	74	Réf.			} Réf. 2,37		
autre allogreffe familiale	42	19	1,76	1,06-2,91	0,03			
donneur non apparenté	104	75	3,46	2,50-4,78	<0,01		1,69-3,32	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe	352	148	Réf.			Réf.		
2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	27	20	2,48	1,55-3,96	<0,01	1,91	1,16-3,12	<0,01
<b>GVH aiguë</b>								
absente	191	78	Réf.			Réf.		
modérée	117	44	0,77	0,53-1,12	0,17	0,54	0,37-0,79	<0,01
sévère	55	36	2,39	1,54-3,72	<0,01	1,95	1,24-3,05	<0,01
<b>Score de maladie</b>								
score 0	144	36	Réf.			Réf.		
score 1	96	36	1,56	0,98-2,48	0,06	1,82	1,12-2,97	0,02
score 2	80	51	3,35	2,18-5,15	<0,01	3,15	1,96-5,06	<0,01
score 3	59	45	5,30	3,41-8,23	<0,01	4,69	2,82-7,79	<0,01

Les résultats du modèle multivarié effectué parmi la population pédiatrique ayant reçu une allogreffe diffèrent en partie de ceux du modèle calculé pour la population pédiatrique totale. Les greffes réalisées à partir d'un donneur non apparenté et le score de la maladie restent associés à un risque supérieur de décès ou de progression de la maladie.

Deux nouvelles variables sont cependant retenues dans le modèle portant sur les allogreffes : la séquence de la greffe, avec un risque relatif de 1,91 pour une deuxième ou une troisième greffe, et la présence d'une GVH aiguë sévère avec un risque relatif de 1,95. Il faut noter que les enfants présentant une GVH aiguë modérée ont un risque de décès ou de progression de la maladie inférieur à celui des enfants sans GVH aiguë, sans doute dû à une diminution du risque de rechute.

Parmi les variables non reprises dans le modèle multivarié (Tableau 6.36.), on retrouve les variables indiquant l'âge, le sexe, les diverses origines du greffon (moelle ou cellules souches du sang), une irradiation corporelle totale, la manipulation du greffon, la présence d'un mismatch majeur et la taille du centre, mesurée par le nombre d'allogreffes réalisées de 1988 à 1999.

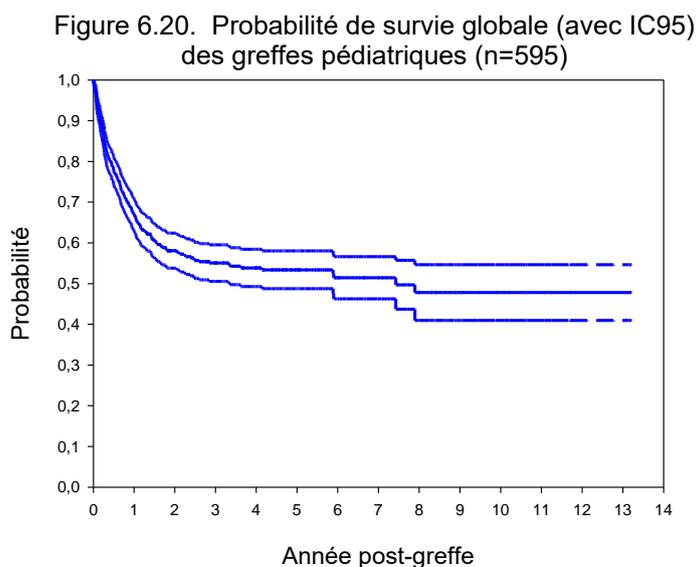
Tableau 6.36. Variables non retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès ou de progression dans la population pédiatrique recevant une allogreffe

Variable	Sujets	Décès ou progression	Analyse univariée (non ajustée)		
	N		N	RR	IC95%
<b>Age</b>					
<5 ans	115	52	Réf.		
5-9 ans	99	40	0,92	0,61-1,39	0,69
10-14 ans	93	42	1,05	0,70-1,57	0,64
15-17 ans	72	34	1,07	0,69-1,65	0,76
<b>Sexe</b>					
masculin	225	107	Réf.		
féminin	153	61	0,78	0,57-1,07	0,12
<b>Année de la greffe</b>					
≤1995	237	103	Réf.		
>1995	142	65	1,09	0,85-1,40	0,48
<b>Matching HLA</b>					
pas de mismatch majeur	331	142	Réf.		
mismatch majeur	33	18	1,62	0,99-2,64	0,06
<b>PBSC</b>					
non	359	158	Réf.		
oui	20	10	1,35	0,71-2,56	0,36
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	352	153	Réf.		
oui	27	15	1,64	0,96-2,79	0,07
<b>Irradiation corporelle totale</b>					
non	199	75	Réf.		
oui	170	88	1,45	1,07-1,97	0,02
<b>Taille du centre (nombre d'allogreffes)</b>					
petit (<15/an)	200	80	Réf.		
grand (≥15/an)	179	88	1,44	1,06-1,95	0,02

### VI.B.1.c. Analyse de la survie globale (SUR)

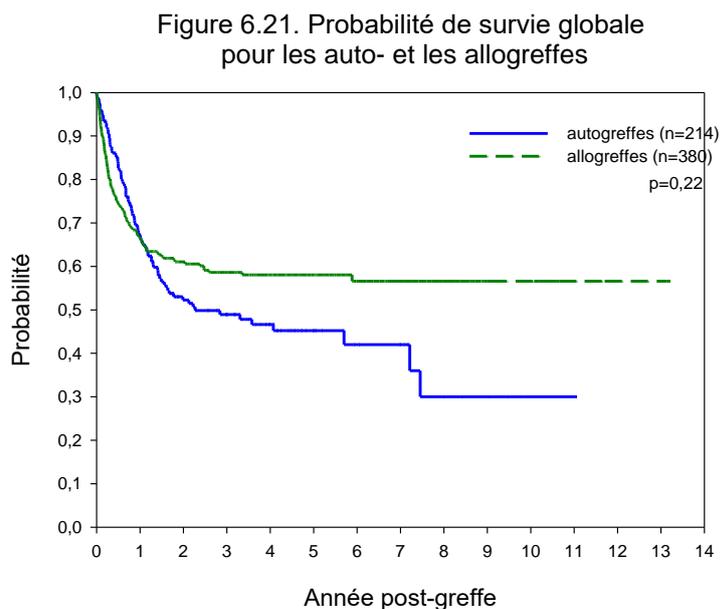
#### 1. Courbes de survie

La Figure 6.20. présente la courbe de survie des enfants ayant reçu une transplantation de cellules hématopoïétiques, quel que soit l'état de leur maladie (rechute ou progression). La probabilité de survie globale est de 0,67 (IC95 : 0,63-0,71) à 1 an et de 0,53 (IC95 : 0,49-0,58) à 5 ans. La probabilité médiane de survie est atteinte après 7,4 ans.



Les probabilités de survie globale sont légèrement supérieures aux probabilités de survie sans progression, mais l'évolution de la courbe de survie est comparable. La probabilité médiane est atteinte beaucoup plus tard pour la survie (7,4 ans) que pour la survie sans progression (2,5 ans); cette différence s'explique par la faible diminution des probabilités après 3 ans, lorsqu'elle est déjà à 50% pour la survie sans progression, alors qu'elle est encore à 55% pour la survie. Ceci démontre que les probabilités médianes de survie ne peuvent être interprétées correctement qu'en consultant la courbe de survie.

Pendant la première année après la greffe, la survie globale est semblable pour les auto- et les allogreffes, avec une probabilité de survie de 0,67 (Figure 6.21.). Une différence de survie globale en faveur des allogreffes est ensuite observée, pour atteindre à 5 ans une survie globale de 0,45 (0,37-0,53) pour les autogreffes et de 0,58 (0,53-0,64) pour les allogreffes. Cependant, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux courbes de survie ( $p=0,22$ ).



Les valeurs de la survie globale à 1 et 5 ans varient selon les caractéristiques des greffes, comme l'indique le Tableau 6.37.

Tableau 6.37. Probabilités de survie globale à 1 et 5 ans après la greffe

Variable	Catégorie	N	P (1)	IC95	P (5)	IC95	p
<b>TOUS</b>		595	0,67	0,63-0,71	0,53	0,49-0,58	
<b>Age</b>	<1 an	29	0,58	0,39-0,77	0,58	0,39-0,77	0,90
	1-4 an(s)	152	0,68	0,60-0,76	0,51	0,42-0,60	
	5-9 ans	148	0,69	0,62-0,77	0,56	0,47-0,66	
	10-14 ans	137	0,62	0,53-0,70	0,52	0,43-0,62	
	15-18 ans	129	0,70	0,62-0,79	0,54	0,43-0,64	
<b>Sexe</b>	masculin	346	0,65	0,59-0,70	0,49	0,43-0,55	0,03
	féminin	247	0,70	0,64-0,76	0,60	0,54-0,67	
<b>Séquence de la greffe</b>	1 <sup>ère</sup> greffe	562	0,69	0,65-0,73	0,55	0,50-0,60	<0,01
	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	33	0,32	0,16-0,48	0,28	0,12-0,44	
<b>Maladie</b>	LMA	98	0,63	0,53-0,73	0,51	0,40-0,63	<0,01
	LLA	140	0,54	0,45-0,61	0,39	0,29-0,48	
	LMC	24	0,76	0,58-0,95	0,70	0,50-0,90	
	LNH	43	0,74	0,61-0,87	0,66	0,51-0,81	
	HK	17	0,94	0,83-1,00	0,81	0,54-1,00	
	SMD	16	0,55	0,30-0,80	0,48	0,23-0,73	
	AA	42	0,80	0,68-0,92	0,73	0,58-0,88	
	SOL	105	0,60	0,51-0,70	0,29	0,18-0,39	
GEN	105	0,82	0,74-0,90	0,77	0,66-0,89		
<b>Score de gravité de la maladie</b>	0	150	0,81	0,75-0,88	0,79	0,72-0,86	<0,01
	1	189	0,82	0,76-0,87	0,63	0,54-0,71	
	2	127	0,58	0,49-0,67	0,38	0,28-0,49	
	3	129	0,38	0,30-0,47	0,25	0,16-0,33	
<b>GVH aiguë (allogreffes)</b>	aucune	191	0,71	0,65-0,78	0,62	0,54-0,70	<0,01
	modérée	117	0,75	0,67-0,83	0,67	0,58-0,76	
	grave	55	0,41	0,27-0,54	0,34	0,21-0,47	
<b>GVH chronique (allogreffes)<sup>1</sup></b>	aucune	219	0,84	0,79-0,89	0,74	0,67-0,80	0,15
	présente	65	0,73	0,62-0,84	0,63	0,51-0,76	
<b>Type de greffe</b>	autogreffe	214	0,67	0,61-0,74	0,45	0,37-0,53	0,22
	allogreffe	380	0,67	0,62-0,72	0,58	0,53-0,64	
<b>Origine du donneur dans les allogreffes</b>	jumeau ou fratrie	234	0,80	0,74-0,85	0,70	0,63-0,77	<0,01
	parents	33	0,56	0,38-0,75	0,56	0,38-0,75	
	autre famille	9	0,76	0,47-1,00	0,76	0,47-1,00	
	non apparenté	104	0,40	0,31-0,50	0,30	0,20-0,40	
<b>Niveau de compatibilité (allogreffes)</b>	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur = 0	301	0,72	0,66-0,77	0,62	0,55-0,68	<0,01
	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur inconnu	25	0,49	0,29-0,70	0,44	0,23-0,65	
	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur > 0	5	0,40	0,00-0,83	0,40	0,00-0,83	
	mismatch majeur > 0 et mismatch mineur quelconque	33	0,48	0,29-0,66	0,48	0,29-0,66	
	mismatch majeur inconnu et mismatch mineur inconnu	16	0,55	0,31-0,80	0,42	0,17-0,67	

Tableau 6.37. (suite) Probabilités de survie globale à 1 et 5 ans après la greffe

<b>Origine du greffon (toutes les greffes)</b>	moelle	462	0,67	0,62-0,71	0,55	0,50-0,60	0,003
	CS périphériques	116	0,70	0,61-0,79	0,50	0,38-0,63	
	sang de cordon	9	0,56	0,23-0,88	0,56	0,23-0,88	
	moelle et CS périphériques	8	0,50	0,15-0,85	0,33	0,00-0,69	
<b>Origine du greffon (autogreffes)</b>	moelle	110	0,64	0,55-0,73	0,46	0,36-0,56	0,08
	CS périphériques	96	0,73	0,63-0,82	0,39	0,20-0,57	
	moelle et CS périphériques	8	0,50	0,15-0,85	0,33	0,00-0,6ç	
<b>Origine du greffon (allogreffes)</b>	moelle	351	0,68	0,63-0,73	0,59	0,53-0,64	0,06
	CS périphériques	20	0,70	0,50-0,90	0,47	0,21-0,73	
	sang de cordon	9	0,56	0,23-0,88	0,56	0,23-0,88	
<b>Manipulation du greffon</b>	non	541	0,68	0,64-0,72	0,55	0,50-0,60	0,22
	oui	54	0,58	0,45-0,72	0,38	0,21-0,55	
<b>Irradiation corporelle totale</b>	non	348	0,70	0,62-0,72	0,54	0,48-0,61	0,72
	oui	231	0,67	0,61-0,73	0,52	0,45-0,59	

<sup>1</sup> La probabilité de GVH chronique est donnée pour les patients à risque, c'est-à-dire vivants au jour 100.

Les tendances identifiées lors de l'analyse de la survie sans progression sont généralement retrouvées ici et la discussion ne sera donc pas répétée. Certaines différences sont cependant à souligner. La survie globale des patients atteints de LMC ou de maladie de Hodgkin est notablement supérieure à leur survie sans progression. Cela indique qu'une rechute peut être associée à une survie prolongée, probablement suite à des perfusions de lymphocytes du donneur dans la LMC et à une faible agressivité de la maladie de Hodgkin.

## 2. Variables associées au risque de décès

Tableau 6.38. Variables retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès (quelle que soit la progression) dans la population pédiatrique totale

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Type de greffe</b>								
autogreffe	214	98	Réf.			Réf.		
allogreffe – jumeau/fratrie	223	58	0,51	0,37-0,71	<0,01	0,78	0,55-1,10	0,38
autre allogreffe familiale	53	18	0,81	0,49-1,33	0,40	0,52	0,25-1,09	0,41
allogreffe non apparentée	104	68	2,04	1,49-2,78	<0,01	2,15	1,55-2,97	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe	562	219	Réf.			Réf.		
2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	33	23	2,47	1,60-3,79	<0,01	1,88	1,21-2,93	<0,01
<b>Matching HLA</b>								
pas de mismatch majeur	562	226	Réf.			Réf.		
mismatch majeur	33	16	1,51	0,91-2,50	0,11	2,60	1,22-5,56	0,01
<b>Score de maladie</b>								
score 0	150	30	Réf.			Réf.		
score 1	189	56	1,47	0,94-2,29	0,09	1,53	0,96-2,43	0,07
score 2	127	66	3,23	2,10-4,98	<0,01	2,69	1,72-4,21	<0,01
score 3	129	90	5,42	3,58-8,21	<0,01	4,71	3,01-7,35	<0,01

Par rapport au modèle de survie sans progression de la maladie, le modèle de survie globale montre une même tendance concernant le type de greffe et le score de la maladie. Des différences existent cependant : la séquence de la greffe et la présence d'un mismatch majeur ont, dans ce cas-ci, un effet prédictif alors qu'ils n'en avaient pas dans le modèle portant sur le modèle de survie sans progression. Ceci signifie que ces deux variables n'ont pas d'influence sur la progression de la maladie. La portée de cette constatation doit toutefois être atténuée, si on se souvient que la séquence de la greffe influençait la survie sans progression pour les allogreffes. Par contre, une autre variable retrouvée précédemment n'est plus reprise ici : l'irradiation corporelle totale, ce qui suggère que l'effet favorable observé précédemment provient d'une action portant plutôt sur la progression de la maladie.

Le Tableau 6.39. présente les variables qui n'ont pas été retenues dans le modèle de survie dans la population pédiatrique totale. Ici aussi, le risque de décès est supérieur pour les centres de plus grande taille dans l'analyse non ajustée. Ceci s'explique par un biais de sélection, dans la mesure où les «gros centres» ont, au départ, une population greffée à plus grand risque de décès. C'est pourquoi cet effet «centre» disparaît dans l'analyse multivariée.

Tableau 6.39. Variables non retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès dans la population pédiatrique totale

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p
<b>Age</b>					
<5 ans	181	76	Réf.		
5-9 ans	148	59	0,96	0,68-1,35	0,80
10-14 ans	137	59	1,12	0,80-1,57	0,51
15-17 ans	129	48	0,94	0,66-1,35	0,74
<b>Sexe</b>					
masculin	346	152	Réf.		
féminin	247	89	0,75	0,57-0,97	0,03
<b>Année de la greffe</b>					
≤1995	368	156	Réf.		
>1995	227	86	1,14	0,87-1,49	0,34
<b>Irradiation corporelle totale</b>					
non	348	137	Réf.		
oui	231	98	1,05	0,81-1,36	0,11
<b>PBSC</b>					
non	471	193	Réf.		
oui	124	49	1,07	0,78-1,47	0,66
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	541	215	Réf.		
oui	54	27	1,29	0,87-1,93	0,21
<b>Taille du centre (nombre total de greffes)</b>					
petit (<20/an)	300	105	Réf.		
moyen (20-39/an)	73	33	1,79	1,21-2,66	<0,01
grand (≥40/an)	222	104	1,51	1,5-1,99	<0,01

Le modèle final construit pour les allogreffes est présenté au Tableau 6.40. Les résultats sont pratiquement identiques à ceux du modèle pour la survie sans progression (Tableau 6.35.). On constate néanmoins que les valeurs de risque relatif sont à chaque fois légèrement supérieures, ce qui suggère une «dilution» de l'effet lorsque la progression de la maladie est également prise en compte parmi les événements étudiés.

Tableau 6.40. Variables retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès dans la population pédiatrique recevant une allogreffe

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Origine du donneur</b>								
jumeau/fratrie	234	61	Réf.			} Réf.		
autre allogreffe familiale	42	15	1,63	0,93-2,87	0,09			
donneur non apparenté	104	68	3,67	2,59-5,20	<0,01		2,47	1,72-3,56
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe	353	125	Réf.			Réf.		
2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	27	19	2,83	1,74-4,58	<0,01	2,23	1,34-3,73	<0,01
<b>GVH aiguë</b>								
aucune	191	64	Réf.			Réf.		
modérée	117	35	0,75	0,50-1,14	0,18	0,52	0,34-0,80	<0,01
sévère	55	35	2,95	1,84-4,72	<0,01	2,40	1,48-3,87	<0,01
<b>Score de maladie</b>								
score 0	144	29	Réf.			Réf.		
score 1	96	27	1,42	0,84-2,39	0,19	1,74	1,00-3,03	0,05
score 2	80	43	3,29	2,05-5,27	<0,01	3,01	1,77-5,10	<0,01
score 3	60	45	6,08	3,80-9,72	<0,01	5,05	2,92-8,72	<0,01

L'examen du tableau des variables non reprises dans le modèle final (Tableau 6.41.) n'apporte pas beaucoup d'informations complémentaires. Les constatations effectuées pour l'analyse de la survie sans progression (Tableau 6.33.) sont également valables ici.

Tableau 6.41. Variables non retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès dans la population pédiatrique recevant une allogreffe

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p
<b>Age</b>					
<5 ans	116	43	Réf.		
5-9 ans	99	36	1,02	0,65-1,58	0,94
10-14 ans	93	37	1,13	0,73-1,76	0,58
15-17 ans	72	28	1,06	0,66-1,70	0,82
<b>Sexe</b>					
masculin	225	93	Réf.		
féminin	154	51	0,75	0,53-1,05	0,09
<b>Année de la greffe</b>					
≤1995	238	87	Réf.		
>1995	142	57	1,34	0,96-1,88	0,09
<b>Matching HLA</b>					
pas de mismatch majeur	347	128	Réf.		
mismatch majeur	33	16	1,60	0,95-2,70	0,08
<b>PBSC comme greffon</b>					
non	360	135	Réf.		
oui	20	9	1,36	0,69-2,67	0,37
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	353	131	Réf.		
oui	27	13	1,63	0,92-2,89	0,09
<b>Irradiation corporelle totale</b>					
non	200	62	Réf.		
oui	170	79	1,56	1,12-2,17	<0,01
<b>Taille du centre (nombre d'allogreffes)</b>					
petit (<15/an)	200	64	Réf.		
grand (≥15/an)	180	80	1,59	1,14-2,21	0,02

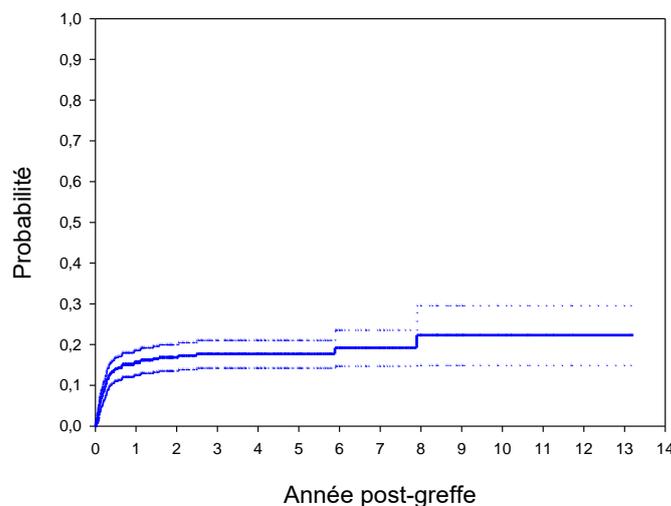
## VI.B.1.d. Analyse de la mortalité liée au traitement (TRM)

### 1. Courbes de survie

Des 242 décès observés parmi les 595 greffes (40,7%), 95 (39,3%) ont été attribués à une complication liée au traitement. Ces décès liés au traitement se retrouvent principalement dans le groupe des allogreffes : seulement 7 des 98 décès du groupe des autogreffes (7,1%) ont été attribués au traitement, alors que cette relation a été rapportée pour 86 des 144 décès du groupe des allogreffes (59,1%).

La probabilité globale de mortalité liée au traitement (TRM) est de 0,16 (IC95 : 0,13-0,19) à 1 an et de 0,18 (IC95 : 0,14-0,21) à 5 ans. La Figure 6.22. présente l'évolution de la courbe de mortalité en fonction du temps, avec l'intervalle de confiance à 95%.

Figure 6.22. Probabilité de décès lié au traitement (avec IC95) des greffes pédiatriques (N=595)

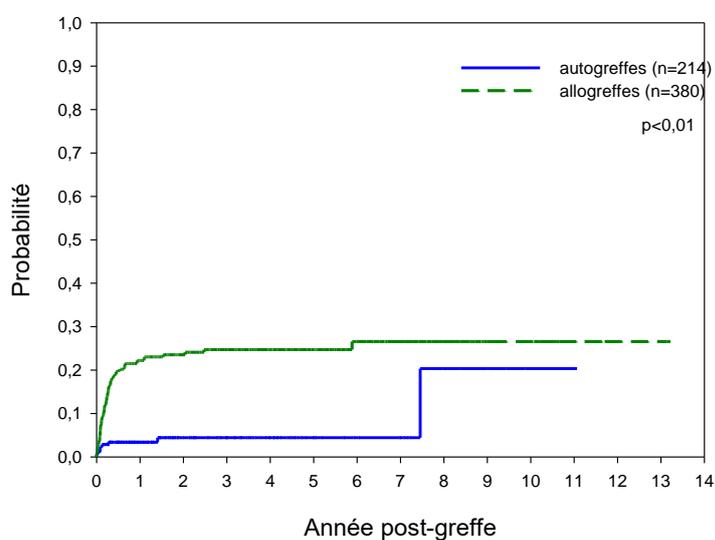


L'évolution du graphique montre que les décès liés au traitement surviennent principalement durant les trois premières années. Un très petit nombre de décès liés au traitement est observé par la suite.

Il existe une différence statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) de la probabilité liée au traitement en fonction du type de greffe (Figure 6.23.).

Alors que cette probabilité est de 0,03 (0,01-0,06) à 1 an et de 0,04 (0,01-0,08) à 5 ans pour les autogreffes, elle est de 0,22 (0,18-0,27) à 1 an et de 0,24 (0,19-0,29) à 5 ans pour les allogreffes.

Figure 6.23. Probabilité de mortalité liée au traitement parmi les auto- et les allogreffes



## 2. Variables associées au risque de décès lié au traitement

L'effet de diverses variables sur les probabilités à 1 an et à 5 ans est présenté dans le Tableau 6.42.

Tableau 6.42. Probabilités de TRM à 1 an et à 5 ans après la greffe

Variable	Catégorie	Effectifs	P (1)	IC95	P (5)	IC95	p
<b>TOUS</b>		595	0,16	0,13-0,19	0,18	0,14-0,21	
<b>Age</b>	<1 an	29	0,20	0,04-0,37	0,20	0,04-0,37	0,27
	1-4 an(s)	152	0,14	0,08-0,19	0,16	0,10-0,23	
	5-9 ans	148	0,13	0,07-0,18	0,14	0,08-0,20	
	10-14 ans	137	0,23	0,15-0,30	0,26	0,13-0,34	
	15-18 ans	129	0,13	0,07-0,19	0,15	0,08-0,22	
<b>Sexe</b>	masculin	346	0,18	0,14-0,29	0,21	0,16-0,26	0,05
	féminin	247	0,12	0,08-0,17	0,14	0,09-0,18	
<b>Séquence de la greffe</b>	1 <sup>ère</sup> greffe	562	0,15	0,12-0,17	0,16	0,13-0,20	<0,01
	2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	33	0,31	0,15-0,47	0,40	0,19-0,61	
<b>Maladie</b>	LMA	98	0,16	0,09-0,24	0,19	0,10-0,29	<0,01
	LLA	140	0,30	0,22-0,38	0,34	0,25-0,43	
	LMC	24	0,05	0,00-0,13	0,05	0,00-0,13	
	LNH	43	0,10	0,01-0,19	0,10	0,00-0,19	
	HK	17	0,06	0,00-0,17	0,06	0,00-0,17	
	SMD	16	0,20	0,00-0,41	0,20	0,00-0,41	
	AA	42	0,18	0,06-0,30	0,26	0,11-0,40	
	SOL	105	0,04	0,00-0,08	0,04	0,00-0,08	
	GEN	105	0,12	0,05-0,18	0,12	0,05-0,18	
<b>Score de gravité de la maladie</b>	0	150	0,14	0,08-0,20	0,16	0,10-0,23	<0,01
	1	189	0,07	0,03-0,10	0,08	0,04-0,13	
	2	127	0,21	0,14-0,28	0,24	0,15-0,33	
	3	129	0,27	0,19-0,36	0,29	0,20-0,39	
<b>GVH aiguë (allogreffes)</b>	aucune	191	0,19	0,13-0,25	0,19	0,13-0,25	<0,01
	modérée	117	0,15	0,08-0,21	0,18	0,10-0,25	
	sévère	55	0,45	0,31-0,59	0,51	0,36-0,66	
<b>GVH chronique (allogreffes)<sup>1</sup></b>	aucune	219	0,05	0,02-0,08	0,05	0,02-0,08	<0,01
	présente	65	0,20	0,10-0,30	0,28	0,16-0,40	
<b>Type de greffe</b>	autogreffe	214	0,03	0,01-0,06	0,04	0,01-0,08	<0,01
	allogreffe	380	0,22	0,18-0,27	0,25	0,20-0,29	
<b>Origine du donneur dans les allogreffes</b>	jumeau ou fratrie	234	0,13	0,08-0,17	0,14	0,10-0,19	<0,01
	parents	33	0,13	0,01-0,25	0,13	0,01-0,25	
	autre famille	9	0,00		0,00		
	non apparenté	104	0,48	0,38-0,58	0,55	0,44-0,67	
<b>Niveau de compatibilité (allogreffes)</b>	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur = 0	301	0,19	0,14-0,23	0,21	0,16-0,26	<0,01
	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur inconnu	25	0,46	0,26-0,67	0,46	0,26-0,67	
	mismatch majeur = 0 et mismatch mineur > 0	5	0,40	0,00-0,83	0,40	0,00-0,83	
	mismatch majeur > 0 et mismatch mineur quelconque	33	0,22	0,08-0,37	0,22	0,08-0,37	
	mismatch majeur inconnu et mismatch mineur inconnu	15	0,44	0,20-0,69	0,52	0,27-0,78	

Tableau 6.42. (suite) Probabilités de TRM à 1 an et à 5 ans après la greffe

<b>Origine du greffon (toutes les greffes)</b>	moelle	462	0,17	0,14-0,21	0,20	0,16-0,24	
	CS périphériques	116	0,06	0,02-0,11	0,06	0,02-0,11	
	sang de cordon	9	0,44	0,12-0,77	0,44	0,12-0,77	
	moelle et CS périphériques	8	0,00		0,00		<0,01
<b>Origine du greffon (autogreffes)</b>	moelle	110	0,03	0,00-0,06	0,05	0,00-0,09	
	CS périphériques	96	0,04	0,00-0,08	0,04	0,00-0,08	
	moelle et CS périphériques	8	0,00		0,00		0,84
<b>Origine du greffon (allogreffes)</b>	moelle	351	0,22	0,17-0,26	0,25	0,20-0,30	
	CS périphériques	20	0,15	0,00-0,31	0,15	0,00-0,31	
	sang de cordon	9	0,45	0,12-0,77	0,45	0,12-0,77	0,11
<b>Manipulation du greffon</b>	non	541	0,15	0,12-0,19	0,18	0,14-0,21	
	oui	54	0,18	0,07-0,28	0,18	0,07-0,28	0,87
<b>Irradiation corporelle totale</b>	non	348	0,12	0,09-0,16	0,13	0,09-0,17	
	oui	231	0,20	0,15-0,26	0,24	0,18-0,30	<0,01

<sup>1</sup> La probabilité de GVH chronique est donnée pour les patients à risque, c'est-à-dire vivants au jour 100.

Cette analyse confirme la différence observée entre les probabilités de décès lié au traitement pour les autogreffes (3% à 1 an et 4% à 5 ans) et les allogreffes (22% à 1 an et 25% à 5 ans). Ceci corrobore l'expérience clinique. La faible probabilité de décès lié au traitement pour les autogreffes indique que la recherche de facteurs associés au décès lié au traitement sera surtout utile à effectuer pour les allogreffes. Les données pour l'ensemble de la population seront en effet fortement influencées par les données des patients ayant reçu une allogreffe.

Pour un grand nombre de variables, il existe également une différence entre les courbes de survie calculées pour chaque catégorie : le sexe, la séquence de la greffe, la maladie, le score de gravité de la maladie, la présence d'une GVH aiguë et d'une GVH chronique, le type de greffe, l'origine du greffon, la réalisation d'une irradiation corporelle totale, l'origine du donneur et le niveau de compatibilité dans les allogreffes. Pour d'autres variables, par exemple l'origine du greffon pour les autogreffes et les allogreffes prises séparément, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les différentes catégories vu la petite taille de l'échantillon dans au moins une de ces catégories.

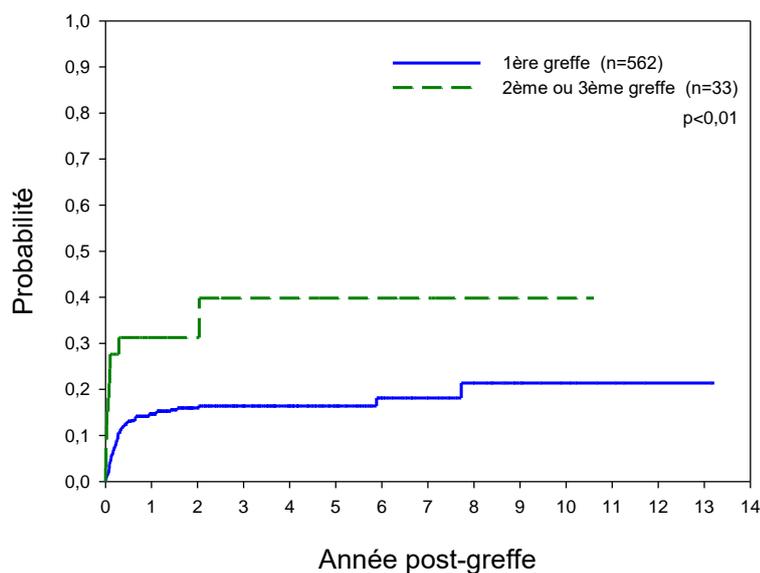
Il convient de rappeler qu'il s'agit ici d'analyses univariées qui ne reflètent pas l'effet propre de chaque variable (tableau 6.42).

Les Figures 6.24. à 6.31. présentent l'évolution dans le temps de la probabilité de décès lié au traitement pour les variables dans les catégories desquelles des différences de probabilité ont été observées. Les analyses en fonction du diagnostic sont présentées au chapitre VI.B.2.

### Séquence de la greffe

La Figure 6.24. montre un risque global de décès lié au traitement plus de deux fois supérieur lorsqu'il s'agit d'une 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> greffe que lorsqu'il s'agit d'une 1<sup>ère</sup> greffe. Cette différence est associée au type de greffe effectuée, de même qu'à l'association de la séquence de la greffe avec le score de gravité initial de la maladie.

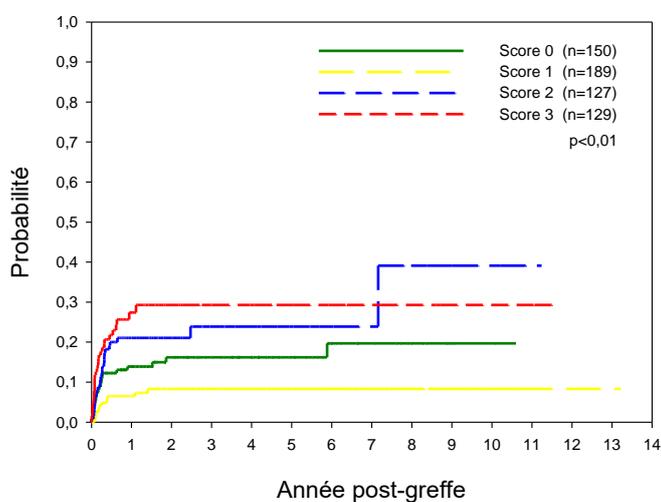
Figure 6.24. Probabilité de mortalité liée au traitement, par séquence de la greffe



### Score de gravité de la maladie

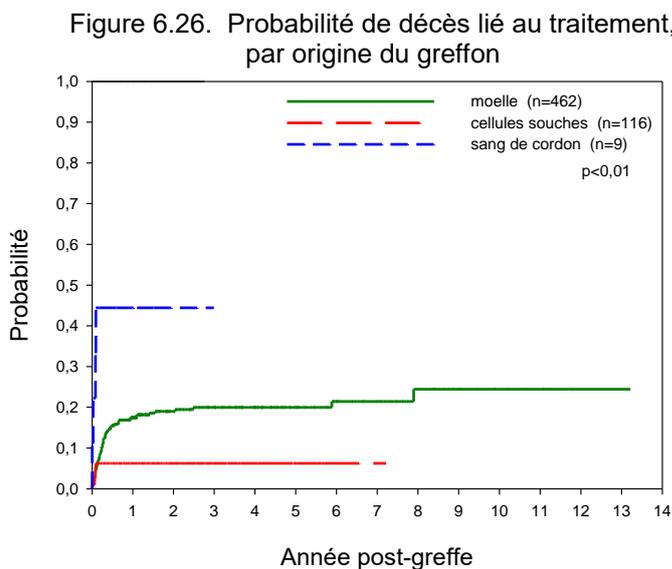
La probabilité de décès lié au traitement est influencée par le score de la maladie. La différence la plus importante vient toutefois des faibles probabilités observées pour le score de 1 (0,07 à 1 an) par rapport au score 0 (0,14 à 1 an). Cela est dû au fait que tous les scores 0 sont des allogreffes, alors que les scores 1 comprennent beaucoup d'autogreffes. Par contre, peu de différences existent entre les scores de 2 et 3 (0,21 et 0,27 à 1 an).

Figure 6.25 Probabilité de décès lié au traitement, par score de gravité de la maladie



### Origine du greffon

Une probabilité élevée de décès lié au traitement est observée lorsque le greffon est le sang de cordon (Figure 6.26.). Cependant, le petit nombre d'observations dans cette catégorie et la faible durée de traitement ne permet pas de tirer des conclusions fiables de la courbe. Par contre, la courbe de mortalité associée aux greffes de moelle est à un niveau supérieur à celle de la greffe de cellules souches périphériques. Cela reflète une différence de répartition du type de greffon en fonction du type de greffe (plus de moelle pour les allogreffes et plus de PBSC pour les autogreffes).

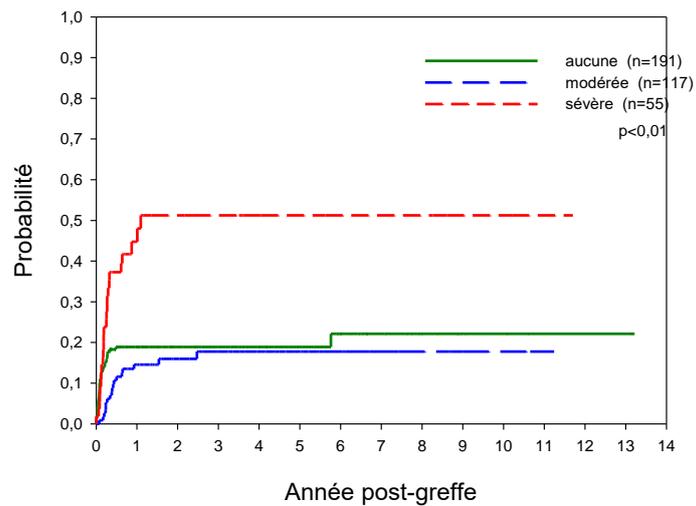


On observe pas de différence significative de TRM pour les allogreffes que le greffon soit de la moelle (0,22 (0,17-0,26) à 1 an et 0,25 (0,20-0,30) à 5 ans) ou des PBSC (0,15 (0,00-0,30) à 1 an et 5 ans) ( $p=0,60$ ). De même, pour les autogreffes, la TRM n'est pas différente que le greffon soit d'origine médullaire ou PBSC ( $p=0,78$ ).

## GVH aiguë

Parmi les allogreffes, il n'existe pas de différence entre les greffes sans GVH aiguë et les greffes avec une GVH aiguë modérée (Figure 6.27.). Par contre la mortalité liée au traitement atteint 50% dès la première année chez les patients présentant une GVH aiguë sévère.

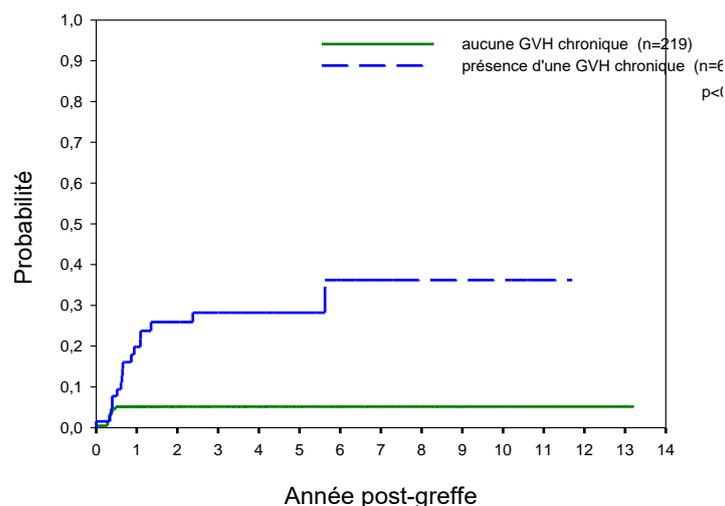
Figure 6.27. Probabilité de décès lié au traitement, par sévérité de GVH aiguë



## GVH Chronique

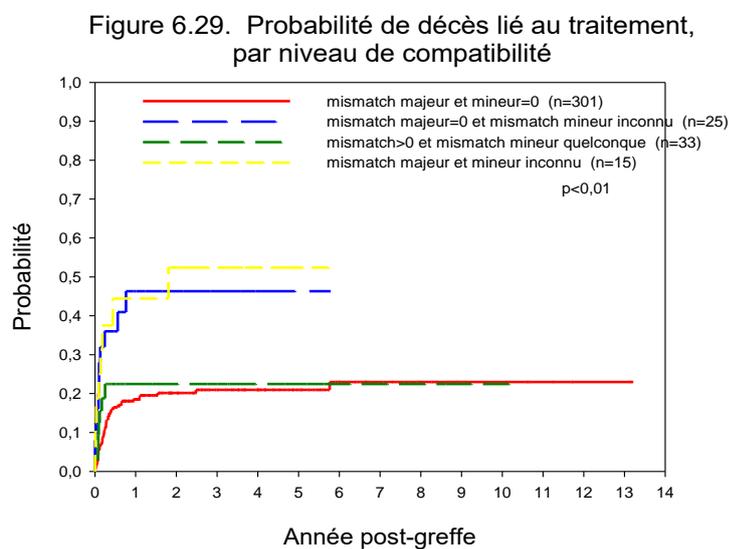
Chez les patients ayant subi une allogreffe et toujours en vie 100 jours après la greffe, la mortalité est largement supérieure (28% vs. 5%) chez les patients présentant une GVH chronique (Figure 6.28.). La relativement faible probabilité de décès lié au traitement dans le dernier groupe avec cGVH s'explique par le fait que tous les décès survenant dans les 100 premiers jours ne sont plus pris en compte. On peut noter que seulement une faible différence avait été constatée pour les probabilités de survie globale (Tableau 6.37.) et de survie sans progression (Tableau 6.31.).

Figure 6.28. Probabilité de décès lié au traitement, par GVH chronique



### Niveau de compatibilité

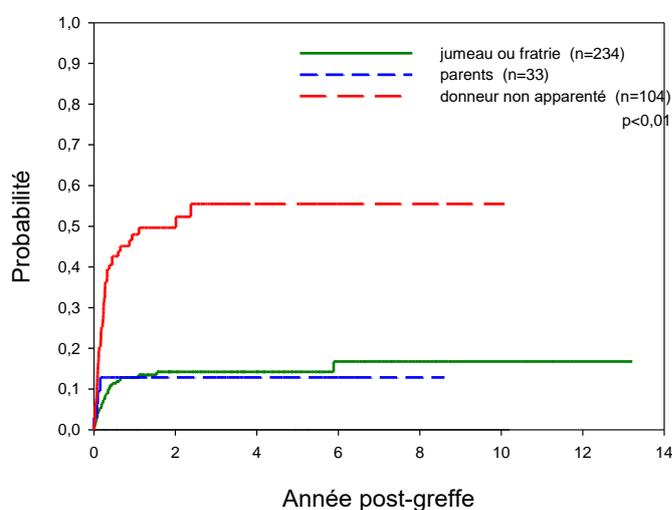
La probabilité de décès lié au traitement est la plus faible pour les greffes sans mismatch majeur ni mineur (Figure 6.29.). Ceci s'explique aisément, puisqu'il s'agit en majorité d'autogreffes. Par contre, les probabilités les plus élevées sont observées pour les greffes pour lesquelles il n'existe pas de mismatch majeur et pour lesquels le mismatch mineur est soit inconnu soit supérieur à 0. Cette situation est difficile à expliquer par rapport à celle où le mismatch majeur est supérieur à 0. Il faut toutefois noter que la taille d'échantillon est faible pour les deux catégories de mismatch majeur.



### Origine du donneur (allogreffes)

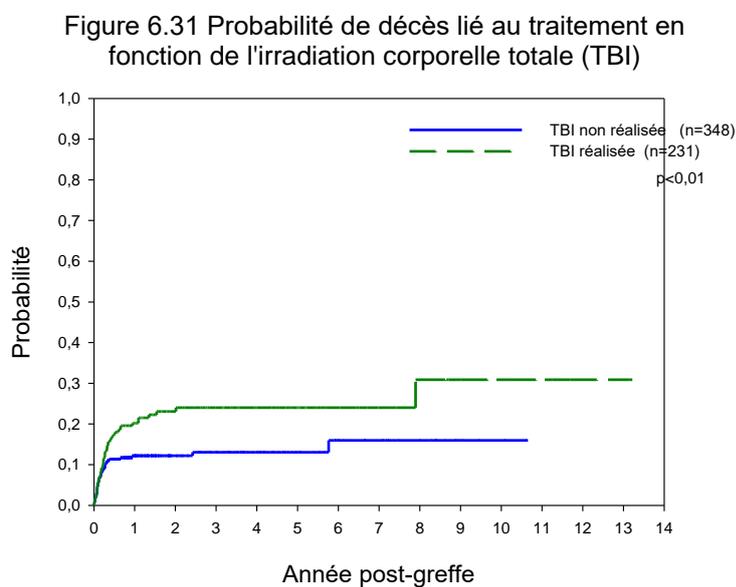
La Figure 6.30. montre, que même au sein des allogreffes, des différences importantes existent en fonction de l'origine du donneur. On constate ainsi que la mortalité liée au traitement est de 48% et 55% à 1 et 5 ans pour les greffes réalisées à partir d'un donneur non apparenté, alors qu'elle n'est que de 13 à 14% lorsque le donneur est un jumeau, un frère, une sœur ou un parent.

Figure 6.30. Probabilité de décès lié au traitement, par origine du donneur (allogreffes)



## Irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale accroît le risque de décès (Figure 6.31.), et la différence est importante dès la première année. On constate en effet un risque de décès lié au



traitement de 20% en cas d'irradiation corporelle totale et de 12% en l'absence de celle-ci. Cependant la TBI est plus souvent réalisée pour les allogreffes.

## 2. Variables associées au risque de décès lié au traitement

Dans la mesure où le risque de décès lié au traitement est en grande partie limité au groupe de patients recevant une allogreffe, l'analyse multivariée des variables associées à ce risque n'a porté que sur le groupe des 380 patients ayant reçu une allogreffe.

Le tableau 6.43. présente les variables retenues dans le modèle de Cox multivarié. Il s'agit de l'origine du greffon, de la séquence de la greffe, de la présence d'une GVH aiguë et du score de gravité de la maladie. On peut noter à ce stade que les variables retenues dans le modèle de mortalité liée au traitement sont les mêmes que celles retenues dans le modèle multivarié de la mortalité globale (Tableau 6.40.), avec des valeurs de risque relatif plus importantes pour l'origine du donneur et le niveau de GVH aiguë.

Tableau 6.43. Variables retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès lié au traitement dans la population pédiatrique recevant une allogreffe

Variable	Sujets	Décès par compli- cation	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Origine du donneur</b>								
jumeau/fratrie	234	32	Réf.			} Réf. 3,58		
autre allogreffe familiale	42	4	1,10	0,39-3,12	0,85			
donneur non apparenté	104	50	4,85	3,10-7,59	<0,01		2,21-5,79	<0,01
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe	353	75	Réf.			Réf.		
2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> greffe	27	11	2,56	1,36-4,82	<0,01	2,12	1,07-4,20	0,03
<b>GVH aiguë</b>								
aucune	191	36	Réf.			Réf.		
modérée	117	18	0,71	0,40-1,25	0,23	0,58	0,32-1,03	0,06
sévère	55	25	3,69	2,00-6,77	<0,01	2,84	1,53-5,27	<0,01
<b>Score de maladie</b>								
score 0	144	22	Réf.			Réf.		
score 1	96	13	0,88	0,44-1,76	0,72	1,12	0,55-2,30	0,76
score 2	80	23	2,13	1,19-3,84	0,01	1,67	0,86-3,27	0,13
score 3	60	28	4,36	2,48-7,64	<0,01	2,88	1,47-5,66	<0,01

Parmi ces facteurs, plusieurs semblent peu modifiables, comme le score de gravité de la maladie, la séquence de la greffe ou la nécessité de recourir à un donneur non apparenté, si ce n'est que cela pourrait constituer un encouragement à réaliser les greffes à un stade plus précoce de la maladie. Par contre, une meilleure tolérance des greffes non apparentées et l'atténuation de la gravité des réactions de la GVH pourraient être des voies d'avenir pour réduire la mortalité liée au traitement. Ces mesures réduiraient également la mortalité globale, puisque 59% des décès totaux dans le groupe des allogreffes ont été attribués au traitement.

Le tableau 6.44. présente les variables non retenues dans le modèle. Ce tableau n'appelle pas de commentaire particulier.

Tableau 6.44. Variables non retenues dans le modèle multivarié (modèle de Cox) du risque de décès dans la population pédiatrique recevant une allogreffe

Variable	Sujets	Décès par complication	Analyse univariée (non ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p
<b>Age</b>					
<5 ans	116	25	Réf.		
5-9 ans	99	20	0,97	0,54-1,75	0,93
10-14 ans	93	27	1,40	0,81-2,40	0,23
15-17 ans	72	14	0,90	0,47-1,73	0,76
<b>Sexe</b>					
masculin	225	56	Réf.		
féminin	154	30	0,75	0,48-1,17	0,21
<b>Année de la greffe</b>					
≤1995	238	50	Réf.		
>1995	142	36	1,37	0,89-2,11	0,15
<b>Matching HLA</b>					
pas de mismatch majeur	347	79	Réf.		
mismatch majeur	33	7	1,08	0,50-2,34	0,85
<b>PBSC</b>					
non	360	135	Réf.		
oui	20	9	0,71	0,23-2,25	0,37
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	353	78	Réf.		
oui	27	8	1,57	0,76-3,25	0,23
<b>Irradiation corporelle totale</b>					
non	200	36	Réf.		
oui	170	47	1,56	1,00-2,41	0,04
<b>Taille du centre (nombre d'allogreffes)</b>					
petit (<15/an)	200	38	Réf.		
grand (≥15/an)	180	48	1,52	1,00-2,33	0,05

## VI.B.1.e. Causes de décès

Parmi les 595 enfants greffés, un décès a été constaté chez 242 enfants (40,7%), dont 98 parmi les 214 autogreffes (45,8%) et 144 parmi les 381 allogreffes (37,8%).

La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le Tableau 6.45.

Tableau 6.45. Distribution des causes, principales et contributives, de décès parmi les autogreffes et les allogreffes

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
Persistance ou rechute de la maladie	91		57	
Nouvelle néoplasie	1		2	
GVH aiguë			21	5
GVH chronique			12	7
GVH et P.I.			3	8
Pneumopathie interstitielle		2	4	3
Autre pneumonie		1	1	4
Infection bactérienne	1	4	7	13
Infection virale				4
Infection mycotique	2	2	4	9
Infection parasitaire				
Infection non classée		1	9	11
Syndrome aigu de détresse respiratoire		3	3	12
Capillary leak syndrome			1	
Non prise ou rejet de la greffe	2		3	3
Défaillance d'un organe		6	5	21
Maladie véno-occlusive	1	2	5	6
Hémorragie		6	5	15
Toxicité médicamenteuse		1		
Autre cause			1	
Moskowitz (TTP)				
Cause inconnue		1	1	
<b>TOTAL</b>	<b>98</b>	<b>29</b>	<b>144</b>	<b>121</b>

Dans le groupe d'enfants autogreffés, la cause principale de décès est la rechute ou la persistance de la maladie (92%). Six enfants sont décédés d'une cause liée à la toxicité du traitement (2.8% de l'ensemble des enfants autogreffés) alors que dans le groupe des enfants allogreffés décédés, 38 % sont décédés d'une rechute ou persistance de la maladie, 25% de GVH et 13,8 % d'infection.

Dans l'ensemble des enfants décédés, 3 le sont d'un second cancer (1,2%).

## VI.B.2. Analyse de la population pédiatrique par pathologie

### VI.B.2.a. Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

#### Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 98 enfants ont été greffés pour une LMA.

L'âge moyen au moment de la greffe était de  $9,9 \pm 5,8$  ans, avec une médiane de 10,5 et des valeurs extrêmes de 0,6 à 17,8 ans. Plus de 60% des greffes ont été réalisées chez des garçons (59 garçons pour 39 filles). Cinq enfants ont eu une deuxième greffe, 4 pour une rechute et 1 pour non prise ou rejet. La plupart (81,6%) des greffes furent réalisées avec de la moelle comme source de greffon, 59% pour les autogreffes et 92% pour les allogreffes.

Cette proportion est surtout marquée pour les allogreffes à partir d'un donneur frère ou sœur (97,4%) ou donneur non apparenté (95,2%) contre 40,0% des greffes dont le donneur est un parent ou un autre membre de la famille et 59,4% des autogreffes.

Il y a 32 autogreffes et 66 allogreffes. Parmi les 66 allogreffes, le donneur était un donneur familial pour 45 greffes, dont 38 frères ou sœurs (57,6%), 5 parents (7,6%) et 2 autres membres de la famille (3,0%), ou un donneur non apparenté pour 21 greffes (31,8%). Un mismatch majeur ou mineur n'a été documenté que pour 3 allogreffes (4,5%) mais les données sont incomplètes pour 8 enfants.

Une manipulation du greffon a été réalisée pour 7 (7,1%) patients (6 moelles). Une irradiation corporelle totale a été effectuée chez 52 enfants (53,6%), une irradiation lymphoïde totale (TLI) chez un enfant, l'information est manquante pour un enfant.

Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 1 (1<sup>ère</sup> rémission complète) dans 63,3% des cas (Tableau 6.46.).

Tableau 6.46. LMA : score de la maladie

Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		4	4,1
1 <sup>ère</sup> rémission complète	1	62	63,3
2 <sup>ème</sup> rémission complète	2	17	17,3
Stade plus avancé	3	15	15,3
<b>Total</b>		<b>98</b>	<b>100,0</b>

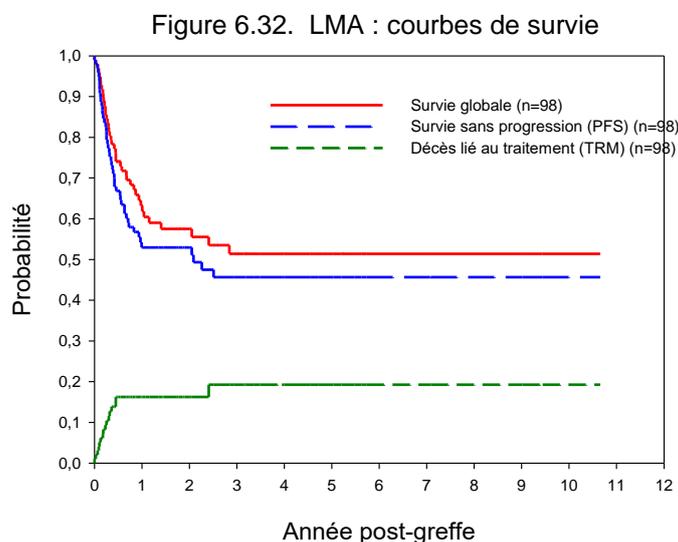
### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie globale à 1 an sont respectivement de 0,53 (0,43 -0,63) et de 0,63 (0,53-0,73) et de 0,46 (0,35-0,57) et 0,51 (0,40-0,63) à 5 ans. Les probabilités de PFS ne montrent pas de différence significative en fonction du type de greffe. Elles sont de 0,60 (0,42-0,78) à 1 an et de 0,48 (0,28-0,69) à 5 ans pour les autogreffes et de 0,50 (0,37-0,62) à 1 an et de 0,44 (0,31-0,57) à 5 ans pour les allogreffes ( $p=0,43$ ). Les probabilités de PFS sont significativement différentes en fonction du score de la maladie ( $p<0,001$ ). Elles sont de 0,68 (0,55-0,80) à 1an et de 0,58 (0,44-0,73) à 5 ans pour le score 1, de 0,44 (0,20-0,68) à 1 an et de 0,35 (0,10-0,60) à 5 ans pour le score 2 et de 0,12 (0,00-0,28) à 1 an et 5 ans pour le score 3.

La probabilité de survie sans progression pour les enfants avec LMA allogreffés en RC1 est de 0,63 (50,37-0,62) à 1 an et de 0,44 (0,37-0,62) à 5 ans ( $n=40$ ). Elle diminue pour les enfants allogreffés en RC 2 à 0,42 (0,14-0,70) à 1 an et 5 ans ( $n=12$ ) et baisse à 0,17 (0,00-0,38) à 1 an et 5 ans pour les patients allogreffés en stade plus avancé ( $n=14$ ).

Les probabilités de décès lié au traitement à 1 an et 5 ans sont respectivement 0,16 (0,09-0,24) et 0,19 (0,10-0,29). Elles sont très différentes en fonction du type de greffe et de donneur. Elles sont en effet de 0,03 pour les autogreffes, de 0,14 pour les greffes à partir d'un donneur de la fratrie HLA identique, mais de 0,41 à 1 an et de 0,56 à 5 ans pour les greffes non apparentées.

L'évolution de ces probabilités au cours du temps est présentée à la Figure 6.32. Alors que les deux courbes de survie décroissent jusqu'à 3 ans après la greffe, la courbe de TRM évolue peu après les premiers 6 mois suivant la greffe.



### Causes de décès

Parmi les 98 enfants greffés, un décès a été constaté chez 41 enfants, dont 11 parmi les 32 autogreffes (34,4%) et 30 parmi les 66 allogreffes (45,5%). La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le Tableau 6.47. Alors que la persistance ou la rechute de la maladie sont pratiquement les seules causes principales de décès parmi les autogreffes, elles ne représentent que 50% des causes de décès parmi les allogreffes. Une GVH ou une infection constituent des causes de décès fréquentes pour les allogreffes.

Tableau 6.47. LMA : distribution des causes de décès principales et contributives

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
<b>Persistance ou rechute de la maladie</b>	10		15	
<b>GVH aiguë</b>			2	1
<b>GVH chronique</b>			3	1
<b>GVH et Pneumonie interstitielle</b>			2	2
<b>Pneumopathie interstitielle</b>		1		1
<b>Autre pneumonie</b>			1	1
<b>Infection bactérienne</b>			1	2
<b>Infection mycotique</b>	1	1		1
<b>Infection non classée</b>		1	4	1
<b>ARDS</b>				2
<b>Défaillance d'un organe</b>				3
<b>VOD</b>		1	1	2
<b>Hémorragie</b>			1	2
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>30</b>	<b>19</b>

## VI.B.2.b. Leucémie lymphoïde aiguë (LLA)

### Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 140 enfants ont été greffés pour une LLA, qui constitue une indication assez stable au cours du temps.

L'âge moyen au moment de la greffe était de  $10,4 \pm 5,1$  ans avec une médiane de 10,5 ans et des valeurs extrêmes de 0,4 à 17,9 ans. On remarque ici la même surreprésentation des garçons, puisque 92 patients étaient de sexe masculin, soit 65,7%, alors que 47 sont de sexe féminin, soit 33,6%, le sexe étant inconnu pour un patient. Cinq enfants ont eu une deuxième greffe, dont 4 pour rechute et 1 pour non prise ou rejet. Une manipulation du greffon a été réalisée pour 8 (5,7 %) des LLA (5 moelles). Une irradiation corporelle totale a été effectuée chez 96 enfants (68,6%), mais aucune irradiation lymphoïde totale (TLI) ne fut donnée.

L'origine du greffon par type de greffe est la suivante :

Tableau 6.48. LLA : origine du greffon et type de greffes

Origine du greffon	Autogreffes	Allogreffes			Total
		Jumeau ou fratrie	Autre greffe familiale	Grefe non-apparentée	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
moelle	19 (65,5)	60 (93,8)	6 (85,7)	37 (92,5)	122 (87,1)
CS périphériques	10 (34,5)	4 (6,3)	1 (14,3)	0	15 (10,7)
sang de cordon	0	0	0	3 (7,5)	3 (2,1)
moelle et CS périphériques	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>29 (100,0)</b>	<b>64 (100,0)</b>	<b>7 (100,0)</b>	<b>40 (100,0)</b>	<b>140 (100)</b>

Les données comprennent 29 autogreffes et 111 allogreffes.

Parmi les allogreffes, le donneur était un donneur familial pour 71 greffes (64,0%) dont 64 frères ou sœurs, 5 parents et 2 autres membres de la famille, et un donneur non apparenté pour 40 (36,0%) des greffes. Un mismatch majeur a été documenté pour 6 des 7 allogreffes effectuées à partir d'un autre membre de la famille qu'un frère ou une sœur (85,7%), et pour 4 des 40 greffes non apparentées (10,0%), les données étant incomplètes

dans 8 cas. Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 1 dans 27,1% des cas (Tableau 6.49.).

Tableau 6.49. LLA : score de la maladie

Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		1	0,0
1 <sup>ère</sup> rémission complète	1	38	27,1
2 <sup>ème</sup> rémission complète	2	65	46,4
Stade plus avancé	3	36	25,7
<b>TOTAL</b>		<b>140</b>	<b>100,0</b>

### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie globale à 1 an étaient respectivement de 0,46 (0,37-0,54) et de 0,54 (0,45-0,61). A cinq ans, elles étaient respectivement de 0,35 (0,26-0,44) et de 0,39 (0,29-0,48). Comme pour les LMA, les probabilités de PFS ne montrent pas de différence significative en fonction du type de greffe. Elles sont de 0,56 (0,37-0,74) à 1 an et de 0,29 (0,02-0,56) à 5 ans pour les auto et de 0,43 (0,34-0,53) à 1 an et de 0,35 (0,25-0,44) à 5 ans pour les allogreffes ( $p=0,53$ ).

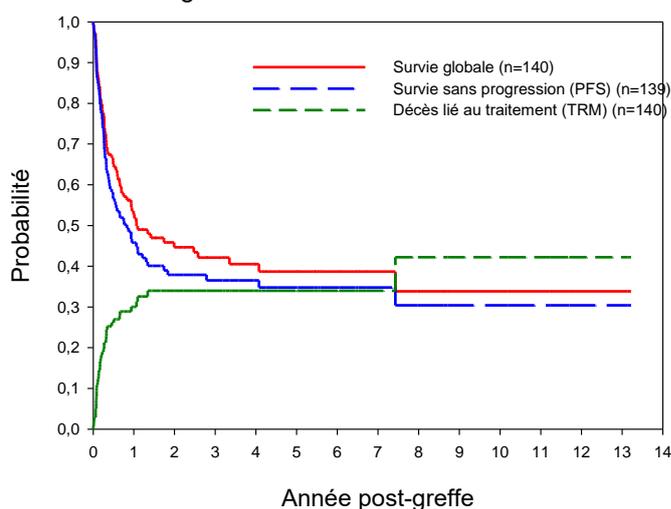
Les probabilités de PFS varient significativement en fonction du score de la maladie. Elles sont de 0,76 (0,61-0,91) à 1 an et de 0,61 (0,43-0,79) à 5 ans pour le score 1, de 0,45 (0,32-0,57) à 1 an et de 0,29 (0,14-0,44) à 5 ans pour le score 2 et de 0,19 (0,07-0,32) à 1 an et de 0,17 (0,04-0,29) à 5 ans pour le score 3 ( $p<0,01$ ).

La PFS pour les autogreffes est variable en fonction du score. Ainsi, les enfants autogreffés en RC1 ont une PFS de 0,88 (0,65-1,00) à 1 an et de 0,70 (0,34-1,00) à 5 ans ( $n=10$ ), en RC2 de 0,46 (0,19-0,73) à 1 an et de 0,15 (0,00-0,42) à 5 ans ( $n=13$ ), et en stade plus avancé de 0,33 (0,00-0,71) à 1 an et 5 ans ( $n=6$ ). Les différences observées ne sont pas statistiquement significatives ( $p=0,16$ ), suite au faible nombre de patients avec LLA traités par autogreffe. Cette variation de PFS en fonction du score se retrouve également pour les allogreffes. Elle est de 0,73 (0,55-0,90) à 1 an et de 0,59 (0,39-0,79) à 5 ans pour les enfants allogreffés en RC1 ( $n=28$ ), de 0,44 (0,30-0,58) à 1 an et de 0,35 (0,21-0,50) à 5 ans pour les enfants en RC2 et de 0,17 (0,03-0,30) à 1 an et de 0,13 (0,01-0,25) à 5 ans pour les enfants en stade plus avancé ( $p<0,01$ ).

La PFS varie de façon importante en fonction du donneur. En effet, pour les greffes réalisées à partir d'un donneur de la fratrie HLA-identique (n=63), la PFS est de 0,60 (0,47-0,73) à 1 an et de 0,49 (0,35-0,62) à 5 ans, alors qu'elle est de 0,16 (0,04-0,28) à 1 an et de 0,08 (0,00-0,18) 5 ans pour les greffes non apparentées (n=40) ( $p < 0,01$ ). Pour les enfants en RC1, la PFS est de 0,86 (0,71-1,00) à 1 an et de 0,69 (0,49-0,90) à 5 ans pour les donneurs de la fratrie (n=6) et de 0 pour les donneurs non apparentés (n=3) ( $p=0,07$ ). La PFS pour les enfants en RC2 est de 0,55 (0,36-0,74) à 1 an et de 0,44 (0,24-0,65) à 5 ans pour les donneurs de la fratrie (n=28) et de 0,27 (0,07-0,47) à 1 an et de 0,18 (0,00-0,37) à 5 ans pour les donneurs non apparentés (n=21) ( $p=0,14$ ).

La probabilité de décès lié au traitement était de 0,30 (0,22-0,38) à un an et de 0,34 (0,25-0,43) à 5 ans. Elle est atteinte après 1,5 ans et n'évolue pratiquement plus par la suite (Figure 6.33). Cette probabilité de décès lié au traitement pour les LLA est plus élevée que celle calculée pour les autres diagnostics. Pour les allogreffes, elle varie en fonction de l'origine des donneurs. En effet, elle est de 0,23 (0,13-0,34) à 1 an et de 0,25 (0,01-0,99) à 5 ans pour les allogreffes avec un donneur de la fratrie HLA identique (n=64), et de 0,65 (0,49-0,82) à 1 an et de 0,74 (0,55-0,93) à 5 ans pour les greffes non apparentées. A 5 ans, la TRM est identique pour les greffes non apparentées avec ou sans mismatch (n=40). Par contre, elle est nulle pour les greffes à partir d'un autre donneur familial (n=7).

Figure 6.33. LLA : courbes de survie



### Causes de décès

Parmi les 140 enfants greffés, un décès a été constaté chez 76 enfants, dont 13 parmi les 29 autogreffes (44,8%) et 63 parmi les 111 allogreffes (56,8%). La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau 6.50. A nouveau, la majorité des décès dans les autogreffes est liée à une rechute de la maladie, alors que la maladie initiale n'est responsable que d'un tiers des décès après une allogreffe.

Tableau 6.50. LLA : distribution des causes de décès, principales et contributives

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Persistance ou rechute de la maladie</b>	10		23	
<b>Nouvelle néoplasie</b>	1		1	
<b>GVH aiguë</b>			13	3
<b>GVH chronique</b>			5	4
<b>GVH et Pneumonie interstitielle</b>			1	6
<b>Pneumopathie interstitielle</b>			1	1
<b>Autre pneumonie</b>				3
<b>Infection bactérienne</b>			2	7
<b>Infection virale</b>				1
<b>Infection mycotique</b>		1	2	4
<b>Infection non classée</b>			4	5
<b>ARDS</b>			2	6
<b>Non prise ou rejet de la greffe</b>	2		2	
<b>Défaillance d'un organe</b>		1	3	13
<b>VOD</b>			1	2
<b>Hémorragie</b>		1	3	10
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>63</b>	<b>65</b>

## VI.B.2.c. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

### Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 24 enfants ont été greffés pour une LMC.

L'âge moyen au moment de la greffe était de  $9,0 \pm 5,9$  ans avec une médiane de 10,5 et des valeurs extrêmes de 0,6 à 17,8 ans. Les patients étaient 11 garçons et 13 filles.

Cinq enfants ont eu une deuxième greffe, dont 4 pour rechute et 1 pour non prise ou rejet. Il y a une seule autogreffe (de cellules souches périphériques). Toutes les allogreffes sauf une ont été réalisées avec de la moelle.

Parmi les 23 allogreffes, le donneur était un donneur familial pour 19 greffes (82,6%), dont 15 frères ou sœurs et 4 parents, et un donneur non apparenté pour 4 greffes (17,4%). Aucun mismatch n'a été constaté, mais les données sont incomplètes pour deux cas. Une manipulation du greffon a été réalisée pour 3 (12,5%) des LMC (1 moelle et 2 PBSC). Une irradiation corporelle totale a été effectuée chez 14 enfants, mais aucune irradiation lymphoïde totale ne fut donnée et le renseignement est manquant pour une greffe.

Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait à la 1<sup>ère</sup> phase chronique (score 1) dans 70,8% des cas (Tableau 6.51.).

Tableau 6.51. LMC : score de la maladie

Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		0	0
1 <sup>ère</sup> phase chronique	1	17	70,8
Phase accélérée	2	5	20,8
Phase blastique	3	2	8,4
<b>Total</b>		<b>24</b>	<b>100,0</b>

### Analyses de survie

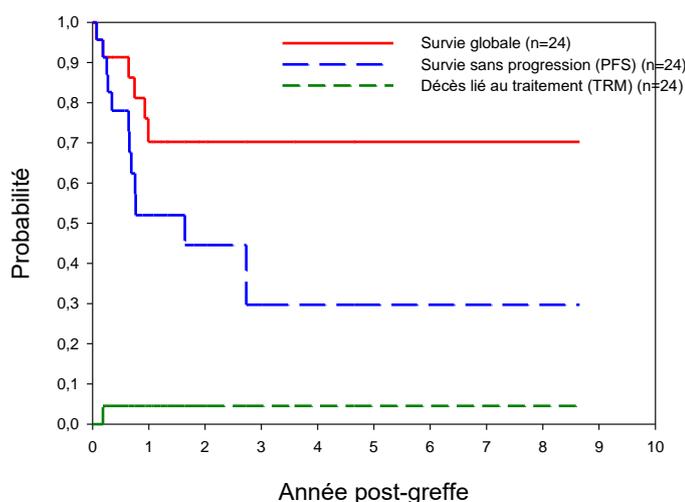
Les probabilités (IC95) de PFS et de survie globale à 1 an sont respectivement de 0,52 (0,30-0,74) et de 0,76 (0,58-0,95). A cinq ans, elles sont respectivement de 0,30 (0,01-0,58) et de 0,70 (0,50-0,90). Ces différences sont importantes et soulignent l'importance de prendre en compte l'évolution de la maladie pour juger le devenir des malades après une greffe. Il faut toutefois noter que ces estimations contiennent une grande incertitude (représentée par les intervalles de confiance) vu la faible taille de la population concernée.

Les probabilités de PFS en fonction du score ne montrent pas de différence significative ( $p=0,53$ ). Elles sont de 0,57 (0,30-0,83) à 1 an et de 0,28 (0,00-0,70) à 5 ans pour le score 1, de 0,40 (0,00-0,83) à 1 an et de 0,20 (0,00-0,50) à 5 ans pour le score 2 et de 0,50 (0,00-1) à 1 an et à 5 ans pour le score 3 (1 seul patient !)

Les probabilités de décès lié au traitement sont très faibles : 0,05 (IC95 :0,00-0,13) à 1 an et à 5 ans, ce qui s'explique par le fait qu'un seul de ces décès a été constaté dans ce groupe.

Lorsqu'on analyse le statut obtenu post greffe, on constate que 11 enfants sont restés en 1ère rémission complète, 2 avaient une maladie persistante sans re-progression, 9 ont présenté une rechute après la greffe, et un seul était en 2<sup>ème</sup> rémission complète après la greffe. Pour un patient, l'évaluation était trop précoce.

Figure 6.34. LMC : courbes de survie



### Causes de décès

Parmi les 24 enfants greffés, un décès a été constaté chez 6 enfants, dont 5 parmi les 23 enfants ayant reçu une allogreffe. Le patient autogreffé est décédé de rechute.

La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 6.52. LMC : distribution des causes de décès principales et contributives

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
<b>Persistance ou rechute de la maladie</b>	1		3	
<b>Défaillance d'un organe</b>			1	
<b>Hémorragie</b>		1		
<b>Inconnu</b>			1	
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	

## VI.B.2.d. Lymphome non hodgkinien (LNH)

Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 43 enfants ont été greffés pour un LNH. L'âge moyen au moment de la greffe était de  $12,6 \pm 4,4$  ans avec une médiane de 13,8 et des valeurs extrêmes de 1,6 à 17,9 ans. Les patients étaient 25 garçons et 18 filles.

Deux enfants ont eu une deuxième greffe pour rechute. L'origine du greffon par type de greffe est la suivante :

Tableau 6.53. LNH : origine du greffon et type de greffes

Origine du greffon	Autogreffes	Allogreffes			Total
		Jumeau ou fratrie	Autre greffe familiale	Greffe non-apparentée	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
moelle	13 (43,3)	7 (70,0)	1 (100,0)	2 (100,0)	23 (53,5)
CS périphériques	17 (56,7)	2 (20,0)	0	0	19 (44,2)
sang de cordon	0	1 (10,0)	0	0	1 (2,3)
<b>Total</b>	<b>30 (100,0)</b>	<b>10 (100,0)</b>	<b>1 (100,0)</b>	<b>2 (100,0)</b>	<b>43 (100,0)</b>

Les greffes comprennent 30 autogreffes et 13 allogreffes. Parmi les allogreffes, le donneur était un donneur familial pour 11 greffes, dont 10 frères ou sœurs et 1 parent, et un donneur non apparenté pour 2 greffes. Pour 11 greffes, aucun mismatch n'a été observé, un mismatch mineur a été relevé pour une greffe et l'information est incomplète dans 1 cas. Une manipulation du greffon a été réalisée pour 2 (4,6 %) des LNH (2 PBSC). Une irradiation totale du corps a été effectuée chez 23 (53,5%) enfants. Aucune irradiation lymphoïde totale ne fut donnée.

Au moment de la greffe, la maladie était en première rémission complète (score 1) dans 55,8% des cas (Tableau 6.54.).

Tableau 6.54. LNH : score de la maladie

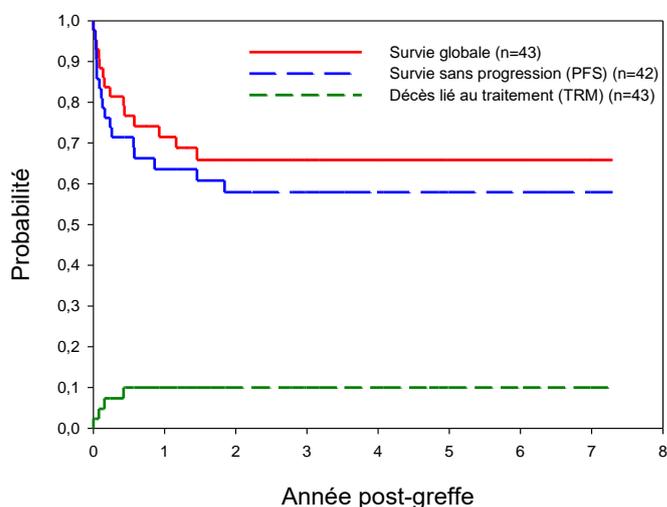
Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		0	0,0
1 <sup>ère</sup> rémission complète	1	24	55,8
2 <sup>ème</sup> rémission complète	2	8	18,6
Stade plus avancé	3	11	25,5
<b>TOTAL</b>		<b>43</b>	<b>100,0</b>

### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie globale sont respectivement de 0,66 (0,52-0,81) et de 0,74 (0,61-0,87) à 1 an, et de 0,58 (0,43-0,73) et 0,66 (0,51-0,81) à 5 ans. (Figure 6.35.).

Les probabilités de PFS varient significativement en fonction du score de la maladie ( $p=0,02$ ). Elles sont de 0,87 (0,73-1,00) à 1 an et de 0,72 (0,53-0,91) à 5 ans pour le score 1, de 0,50 (0,15-0,85) à 1 an et à 5 ans pour le score 2 et de 0,34 (0,05-0,63) à 1 an et à 5 ans pour le score 3. Les probabilités de décès lié au traitement sont identiques à 1 an et à 5 ans : 0,10 (0,01-0,19). Elles sont significativement différentes pour les autogreffes (0,00) et les allogreffes (0,31 (0,06-0,56)) ( $p<0,01$ ). Par contre, il n'y a pas de différence significative de TRM en fonction du score de la maladie ( $p=0,30$ ).

Figure 6.35. LNH : courbes de survie



### Causes de décès

Parmi les 43 enfants greffés, un décès a été constaté chez 14 enfants, dont 9 parmi les 30 autogreffes (30,0%) et 5 parmi les 13 allogreffes (38,5%). La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant. Dans le groupe des autogreffes, contrairement aux allogreffes, tous les décès proviennent d'une persistance ou d'une rechute de la maladie.

Tableau 6.55. LNH : distribution des causes de décès

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
<b>Persistance ou rechute de la maladie</b>	9		1	
<b>Pneumopathie interstitielle</b>			1	
<b>Infection bactérienne</b>		1		1
<b>Infection mycotique</b>			1	
<b>ARDS</b>		2	1	
<b>Défaillance d'un organe</b>		1		2
<b>Hémorragie</b>				1
<b>Inconnu</b>			1	
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

## VI.B.2.e. Maladie de Hodgkin (HK)

### Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 17 enfants ont été greffés pour une maladie de Hodgkin. L'âge moyen au moment de la greffe était de  $16,1 \pm 1,4$  ans avec une médiane est de 16,4 et des valeurs extrêmes de 14,2 à 17,8 ans. Les patients étaient 6 garçons et 11 filles.

Un seul enfant a eu une deuxième greffe pour rechute. Seize autogreffes ont été effectuées : 11 de cellules souches du sang, 3 de moelle et 2 de moelle et de cellules du sang combinées. Une seule allogreffe a été réalisée. Elle était HLA-identique à partir d'un donneur non apparenté. Aucune manipulation du greffon n'a été réalisée. Une irradiation totale du corps a été effectuée chez 1 enfant. Aucune irradiation lymphoïde totale ne fut donnée. Le renseignement est manquant pour 2 greffes.

Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 1 dans 17,6 % des cas (Tableau 6.56.).

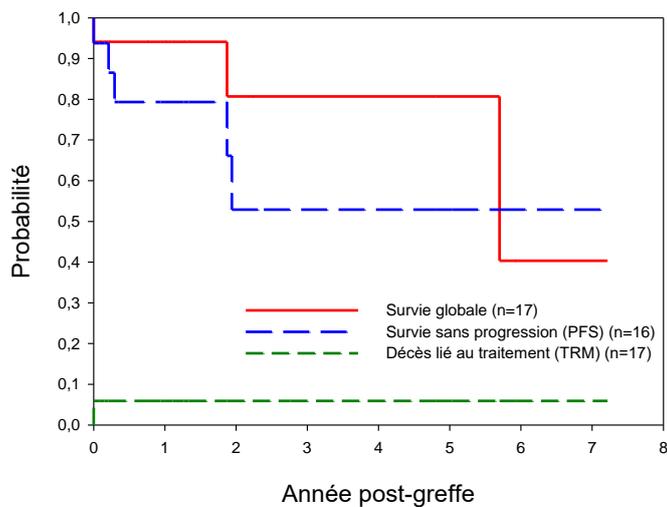
Tableau 6.56. HK : score de la maladie

Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		2	11,8
1 <sup>ère</sup> rémission complète	1	3	17,6
2 <sup>ème</sup> rémission complète	2	4	23,6
Stade plus avancé	3	8	47,0
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>100,0</b>

### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 1 an sont respectivement de 0,73 (0,58-1,00) et de 0,94 (0,83-1,00). Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 5 ans sont respectivement de 0,53 (0,20-0,86) et de 0,81 (0,54-1,00) (Figure 6.36). Les probabilités de PFS ne varient pas de manière significative en fonction du score de la maladie ( $p=0,48$ ). Elles sont de 0,67 (0,13-1,00) à 1 an et à 5 ans pour le score 1 et de 1,00 à 1 an et 5 ans pour le score 2 et de 0,76 (0,47-1,00) à 1 an et de 0,38 (0,00-0,78) à 5 ans pour le score 3. Les probabilités de décès lié au traitement sont identiques à 1 an et à 5 ans : 0,06 (IC95 : 0,00-0,17). La grandeur des intervalles de confiance reflète la petite taille de l'échantillon.

Figure 6.36. HK : courbes de survie



### Causes de décès

Parmi les 17 enfants greffés, un décès a été constaté chez 3 enfants autogreffés. La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 6.57. HK : distribution des causes de décès

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
<b>Persistance ou rechute de la maladie</b>	2			
<b>Pneumopathie interstitielle</b>		1		
<b>Infection bactérienne</b>		1		
<b>Défaillance d'un organe</b>	1			
<b>Inconnu</b>		1		
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## VI.B.2.f. Syndrome myélodysplasique (**SMD**)

### Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 16 enfants ont été greffés pour un SMD. Les différents diagnostics des SMD étaient : anémie réfractaire (n=3), anémie réfractaire avec excès de blastes (n=2), leucémie myélo-monocytaire chronique (n=2), anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (n=4), inclassable (n=5) .

L'âge moyen au moment de la greffe était de  $8,2 \pm 4,8$  ans avec une médiane de 7,5 et des valeurs extrêmes de 1,9 à 17,4 ans. Les patients étaient 9 garçons et 6 filles. Un seul enfant a eu une deuxième greffe pour rechute.

Toutes les greffes étaient des allogreffes dont le donneur était un donneur familial pour 7 greffes, dont 4 frères ou sœurs, 1 parent et 2 autres membres de la famille, ou un donneur non apparenté pour 9 greffes. La moelle était la source du greffon pour 13 greffes.

Un mismatch majeur a été documenté pour 3 greffes réalisées à partir d'un autre membre de la famille. Sept des 9 greffes non apparentées étaient HLA identiques, 1 greffe n'avait pas de mismatch majeur et un mismatch mineur inconnu, et une greffe présentait un mismatch mineur. Une manipulation du greffon a été réalisée pour trois greffes de moelle (18,7%). Il s'agissait d'un cas de sélection CD34 et de deux cas de déplétion de cellules T. Une irradiation totale du corps a été effectuée chez 6 (37,5%) enfants. Aucune irradiation lymphoïde totale ne fut donnée.

Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 1 dans 25,0% des cas (tableau 6.58.).

Tableau 6.58. SMD : score de la maladie

Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		0	0
Anémie réfractaire (n=2), 1 <sup>ère</sup> RC sans leucémie aiguë (n=1), SMD non traité (n=1)	1	4	25,0
1 <sup>ère</sup> RC après leucémie aiguë (n=4), CMML (n=2)	2	6	37,5
Leucémie aiguë non traitée (n=2), 1 <sup>ère</sup> RP>90%(n=2), 1 <sup>ère</sup> rechute non traitée (n=1), AREBT (n=1)	3	6	37,5

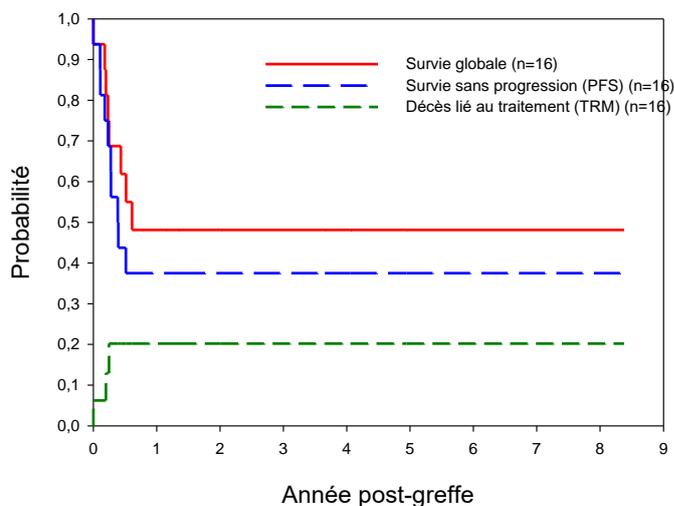
### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 1 an sont respectivement de 0,38 (0,14-0,61) et de 0,55 (0,30-0,80). Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 5 ans sont de 0,38 (0,14-0,61) et de 0,48 (0,23-0,73). Les probabilités de décès lié au traitement sont identiques à 1 et 5 ans : 0,20 (IC95 : 0,00-0,41).

Les probabilités de PFS en fonction du score de la maladie sont de 0,33 (0,00-0,87) à 1 an et 5 ans pour les scores 1 et 2 et de 0,43 (0,06-0,80) pour le score 3 (p=0,95).

Les probabilités de survie sans progression varient en fonction de l'origine du donneur. Elles sont de 0,50 (0,01-0,99) à 1 an et 5 ans pour les donneurs de la fratrie HLA identiques et de 0,33 (0,03-0,64) à 1 an et 5 ans pour les donneurs non apparentés

Figure 6.37. SMD : Courbes de survie



## Causes de décès

Parmi les 16 enfants greffés, un décès a été constaté chez 8 enfants. La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 6.59. SMD: distribution des causes de décès

	Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive
	N	N
Persistance ou rechute de la maladie	5	
GVH aiguë	2	
Pneumopathie interstitielle	1	
Infection virale		1
Infection non classée		1
ARDS		
Hémorragie		
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>2</b>

### VI.B.2.g. Syndrome myéloprolifératif (**SMP**)

Un garçon de 2 ans et une fillette de 10 ans, porteurs d'une leucémie myéloïde chronique juvénile avec chromosome philadelphia négatif, ont été greffés à partir de la moelle non manipulée d'un donneur non apparenté. Pour les deux cas, le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 2. Le garçon est décédé 20 mois après la greffe suite à une rechute de la maladie. La fille a également rechuté après la transplantation.

### VI.B.2.h. Anémie aplastique (**AA**)

#### Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 42 enfants ont été allogreffés pour une AA.

L'âge moyen au moment de la greffe était de  $8,9 \pm 4,9$  ans, avec une médiane de 8,8 et des valeurs extrêmes de 0,6 à 17,8 ans. Les différents diagnostics étaient anémie aplastique (n=26), anémie de Fanconi (n=8), aplaquettose centrale pure (n=3), agranulocytose (n=1), inconnu (n=4). Les patients étaient 26 garçons et 16 filles.

Deux enfants ont eu une deuxième greffe, dont 1 pour rechute et 1 pour non prise ou rejet. Toutes les greffes, sauf 1, ont été réalisées avec de la moelle. Il s'agit toujours d'allogreffe. Le donneur est inconnu pour une greffe. Il s'agissait d'un donneur apparenté pour 26 greffes (63,4%) et d'un donneur non apparenté pour 15 greffes (36,6%). Parmi les donneurs apparentés, on compte 1 jumeau, 21 frères ou sœurs, 2 parents et 2 autres membres de la famille.

Les 42 greffes se répartissaient comme suit en fonction du niveau de la compatibilité HLA: 27 (64,3%) étaient compatibles, 6 avaient un mismatch majeur de 0 et un mismatch mineur inconnu, 1 avait un mismatch majeur >0, 1 avait un mismatch majeur =0 et un mismatch mineur >0, et 7 avaient des mismatch majeur et mineur inconnus. Une manipulation du greffon a été réalisée pour 2 (4,8%) des AA (2 moelles). Une irradiation totale du corps a été effectuée chez 14 (35 %) enfants. Une irradiation lymphoïde totale fut donnée 4 fois. L'information est manquante pour 2 enfants. Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 0 chez tous les enfants.

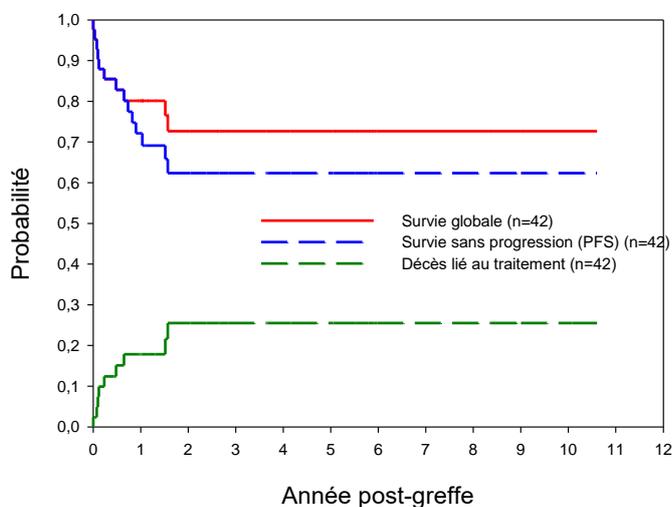
### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 1 an sont respectivement de 0,72 (0,58-0,86) et de 0,80 (0,68-0,92). Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 5 ans sont respectivement de 0,62 (0,46-0,78) et de 0,73 (0,58-0,88). Les probabilités de décès lié au traitement sont de 0,18 (IC95 :0,06-0,30) à 1 an et de 0,26 (IC 95 :0,11-0,40) à 5 ans.

Les probabilités de PFS à 1 an et 5 ans varient de manière significative en fonction du donneur. Elles sont de 1,00 pour la greffe à partir d'un jumeau identique, de 0,80 (0,63-0,98) à 1 an et de 0,75 (0,54-0,94) à 5 ans pour les donneurs de la fratrie HLA-identique, de 0,50 pour les 4 transplantations réalisées à partir d'un autre donneur familial, et de 0,65 (0,41-0,90) à 1 an et 0,50 (0,23-0,77) à 5 ans pour les greffes non apparentées ( $p < 0,01$ ).

La probabilité de survie sans maladie et de survie pour les 8 enfants avec anémie de Fanconi est de 0,75 (0,45-1,00) à 1 an et de 0,38 (0,00-0,92) à 5 ans.

Figure 6.38. AA : courbes de survie



### Causes de décès

Parmi les 42 enfants greffés, un décès a été constaté chez 10 enfants allogreffés. La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 6.60. AA: distribution des causes de décès

	Allogreffés	
	Cause principale	Cause contributive
	N	N
Persistance ou rechute de la maladie	1	
GVH aiguë	2	1
GVH chronique	3	
Infection bactérienne	1	1
Infection mycotique	1	2
ARDS		1
Non prise ou rejet de la greffe	1	1
Défaillance d'un organe	1	1
VOD		2
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>9</b>

Parmi les 8 patients avec anémie de Fanconi, 3 sont décédés, dont un de la maladie de départ, un de GVH chronique et un de défaillance d'un organe.

VI.B.2.i. Tumeur solide (**TUMSOL**)Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 105 enfants ont été greffés pour une tumeur solide. Les diagnostics sont les suivants : neuroblastome (n=55), sarcome des tissus mous (n=11), tumeur d'Ewing (n=8), tumeur du testicule (n=7), médulloblastome (n=5), autre sarcome (n=4), tumeur du rein (n=3), tumeur cérébrale (n=2), rétinoblastome (n=1), autre tumeur (n=9). L'âge moyen au moment de la greffe était de  $7,4 \pm 5,1$  ans avec une médiane de 5,3 et des valeurs extrêmes de 1,4 à 17,4 ans. Les patients étaient 60 garçons et 44 filles. L'information est manquante pour un enfant. Quatre enfants ont eu une deuxième greffe, dont 1 pour rechute et 3 pour raison liée au protocole. L'information est manquante pour une greffe. Une irradiation totale du corps a été effectuée chez 22 (21,8 %) enfants. Aucune irradiation lymphoïde totale ne fut donnée. Le renseignement est manquant pour 4 greffes.

Parmi les 105 greffes, 101 étaient des autogreffes et 4 étaient des allogreffes médullaires, HLA-identiques, à partir d'un frère ou une sœur. Dans les autogreffes, 55 ont été réalisées avec de la moelle (56,5%), 42 avec des cellules souches du sang (41,6%) et 4 avec de la moelle et des cellules souches périphériques combinées (4,0%). Une manipulation du greffon a été réalisée pour 19 (18,1%) des greffes (7 moelles). La plupart des manipulations ont été réalisées dans le groupe des neuroblastomes : parmi ces 55 neuroblastomes, 14 greffons ont été manipulés.

Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 1 dans 40,0% des cas (tableau 6.61.).

Tableau 6.61. Tumeurs solides: score de la maladie

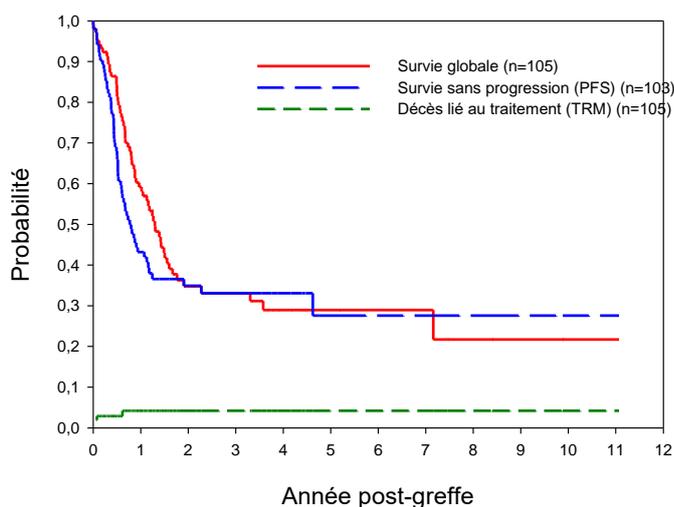
Statut de la maladie	Score	N	%
Inconnu		4	3,8
1 <sup>ère</sup> rémission complète	1	42	40,0
2 <sup>ème</sup> rémission complète	2	20	19,0
Stade plus avancé	3	39	37,2
<b>Total</b>		<b>105</b>	<b>100,0</b>

## Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 1 an sont respectivement de 0,44 (0,34-0,54) et de 0,60 (0,51-0,70). Les probabilités de PFS et de survie à 5 ans sont respectivement de 0,28 (0,15-0,41) et de 0,29 (0,18-0,39). Les probabilités de décès lié au traitement sont identiques à 1 an et 5 ans, soit 0,04 (0,00-0,08).

Les probabilités de PFS en fonction du score de la maladie montrent une différence significative. Elles sont de 0,56 (0,40-0,71) à 1 an et de 0,38 (0,13-0,63) à 5 ans pour le score 1, de 0,48 (0,26-0,70) à 1 an et de 0,18 (0,00-0,37) à 5 ans pour le score 2, et de 0,29 (0,14-0,44) à 1 an et de 0,22 (0,08-0,36) pour le score 3 ( $p < 0,01$ ).

Figure 6.39. TUM SOL : courbes de survie



Pour les neuroblastomes, les probabilités de PFS et de survie à un an sont respectivement de 0,56 (0,43-0,70) et de 0,76 (0,64-0,87). Les probabilités de PFS et de survie à 5 ans sont respectivement de 0,35 (0,16-0,54) et de 0,40 (0,25-0,55). La TRM est de 2%.

## Causes de décès

La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 6.62. TUM SOL : distribution des causes de décès

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
Inconnu	1			
Persistance ou rechute de la maladie	56		2	
GVH chronique			1	
Pneumopathie interstitielle				1
Autre pneumonie		1		
Infection bactérienne		2		
Infection mycotique	1			
ARDS		1		
Défaillance d'un organe	1	4		
VOD	1	2		
Hémorragie		4		
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

VI.B.2.j. Maladie génétique (**GEN**)Analyses descriptives

De 1988 à 1999, 105 enfants ont été greffés pour une maladie génétique. Les diagnostics étaient les suivants : anémie falciforme (n=52), thalassémie (n=15), SCID (n=16), mucopolysaccharidose (n=7), hémophagocytose (n=6), ostéopétrose (n=6), autre immunodéficience (n=2), autre maladie de surcharge (n=1).

L'âge moyen au moment de la greffe était de  $5,9 \pm 4,9$  ans avec une médiane de 4,9 et des valeurs extrêmes de 0,1 à 17,2 ans. L'âge moyen des SCID était de 1,2 ans avec des valeurs extrêmes de 0,1 à 5,5 ans. Les patients étaient 56 garçons et 49 filles. Sept enfants ont eu une deuxième greffe, dont 3 pour rechute et 4 pour non prise ou rejet.

Le greffon provenait de la moelle pour la majorité des greffes (92,4%). L'origine du greffon par type de greffe est la suivante (tableau 6.63.).

Tableau 6.33. : Origine du greffon par type de greffe

Origine du greffon	Autogreffes	Allogreffes			Total
		Jumeau ou fratrie	Autre greffe familiale	Grefe non apparentée	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
moelle	1 (50,0)	75 (97,4)	14 (87,5)	7 (70,0)	97 (92,4)
CS périphériques	1 (50,0)	0	2 (12,5)	0	3 (2,9)
sang de cordon	0	2 (2,6)	0	3 (30,0)	5 (4,8)
<b>Total</b>	<b>2 (100,0)</b>	<b>77 (100,0)</b>	<b>16 (100,0)</b>	<b>10 (100,0)</b>	<b>105 (100,0)</b>

Toutes les greffes étaient des allogreffes, sauf pour 2 (une thalassémie et une hémophagocytose mais nous n'avons pas eu confirmation formelle qu'il s'agissait d'autogreffes). Le donneur était un donneur familial pour 93 greffes, dont 77 frères ou sœurs et 16 autres donneurs de la famille, et un donneur non apparenté pour 10 greffes. Un mismatch majeur n'a été observé que chez les greffes avec un autre membre de la famille (n=14). Parmi les 77 greffes familiales réalisées à partir d'un frère ou une sœur, 74 étaient HLA-identiques, de même que 6 des 10 greffes non apparentées. L'information concernant un mismatch mineur est inconnue pour 3 greffes non apparentées et celle concernant un mismatch majeur est inconnue pour 5 greffes, dont une greffe non apparentée. Concernant les transplantations pour SCID, le donneur était dans la majorité des cas un parent (50%), sinon un donneur de la fratrie (25%) ou un donneur non apparenté (25%).

Une manipulation du greffon a été réalisée pour 7 (6,7%) des greffes dont 5 moelles T déplétées et 1 PBSC avec sélection CD34. Une irradiation corporelle totale a été effectuée chez 1 enfant, et 12 irradiations lymphoïdes totales furent données. Le renseignement est manquant pour 6 greffes.

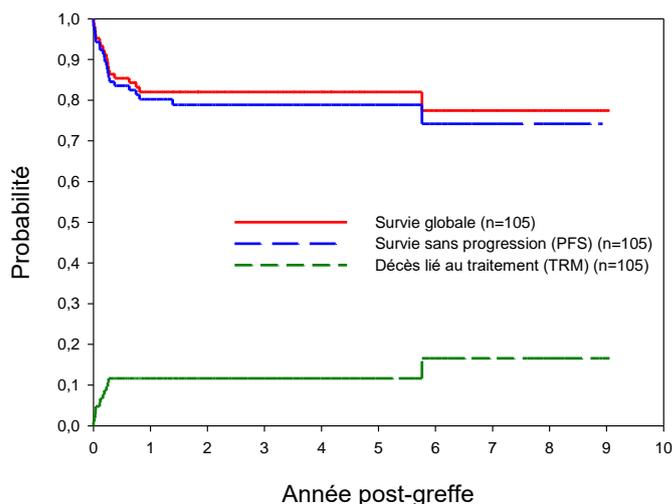
Le statut de la maladie au moment de la greffe correspondait au score 0 dans tous les cas.

### Analyses de survie

Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 1 an sont respectivement de 0,80 (0,72-0,88) et de 0,82 (0,74-0,90). Les probabilités (IC95) de PFS et de survie à 5 ans sont respectivement de 0,78 (0,71-0,87) et de 0,77 (0,66-0,89) à 5 ans.

On note une grande variation de survie dans les trois pathologies génétiques principales greffées. Pour les drépanocytoses, la PFS et de survie à 1 an est de 0,94 (0,88-1,00) et de 0,96 (0,91-1,00). La probabilité de PFS et de survie à 5 ans est de 0,92 (0,83-1,00) et de 0,96 (0,91-1,00). Pour les thalassémies, la PFS et la probabilité de survie sont identiques à 1 an et 5 ans, 0,86 (0,68-1,00). Par contre, pour les SCID, la PFS à 1 an et 5 ans est de 0,40 (0,14-0,65). La probabilité de survie à 1 an et 5 ans est de 0,46 (0,20-0,72).

Figure 6.40. GEN : courbes de survie



### Causes de décès

Parmi les 105 enfants greffés, aucun décès n'a été constaté chez les 2 enfants qui ont subi une autogreffe. Dix-neuf décès ont été constatés parmi les 103 allogreffes. La distribution des causes de décès, principales et contributives, est indiquée dans le tableau suivant.

Tableau 6.64. GEN : distribution des causes de décès

	Autogreffes		Allogreffes	
	Cause principale	Cause contributive	Cause principale	Cause contributive
	N	N	N	N
<b>Persistance ou rechute de la maladie</b>			6	2
<b>Nouvelle néoplasie</b>			1	
<b>GVH aiguë</b>			2	
<b>GVH chronique</b>				2
<b>Pneumopathie interstitielle</b>			1	
<b>Infection bactérienne</b>			3	1
<b>Infection virale</b>				2
<b>Infection mycotique</b>				2
<b>Infection non classée</b>			1	4
<b>ARDS</b>				2
<b>Capillary leak syndrome</b>			1	
<b>Défaillance d'un organe</b>				2
<b>VOD</b>			2	
<b>Hémorragie</b>			1	1
<b>Autre</b>			1	
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>19</b>	<b>18</b>

Pour les SCID, la cause de décès principale est la persistance de la maladie (31%). Un patient a développé une nouvelle néoplasie. Les autres sont décédés d'infection.

#### VI.B.2.k.. Maladie auto-immune

Les premières autogreffes pour maladie auto-immune du registre furent réalisées en 1998. Trois enfants (un garçon de 15 ans, et 2 filles, de 17 ans et de 8 ans) ont eu une autogreffe à partir de cellules souches périphériques. Une manipulation du greffon a été réalisée pour les 3 greffes. Aucune irradiation ne fut donnée. Le garçon de 15 ans est décédé 6 jours après la greffe à la suite d'une septicémie.

### VI.B.3 Discussion sur les greffes pédiatriques

#### VI.B.3.a. Discussion générale

Nous avons revu les résultats des 595 greffes pédiatriques réalisées en Belgique jusqu'au 31 décembre 1999. Les greffes pédiatriques représentent 13,5 % de l'ensemble du registre belge, pourcentage légèrement inférieur à celui de l'EBMT (18%). Une différence importante entre les greffes pédiatriques réalisées en Belgique et celles reprises dans le registre de l'EBMT réside dans le nombre de centres n'effectuant que des greffes pédiatriques. En effet, en 2003, 38,5 % des centres de l'EBMT appartenaient à la catégorie 1 (centres ne réalisant que des greffes pédiatriques), 6,4% des centres appartenaient à la catégorie 2 (centres réalisant > 25 % de greffes pédiatriques), et 50,6 % des centres appartenaient à la catégorie 3 (centres réalisant <25% de greffes pédiatriques) (Dini 2004). En Belgique, 2 des 16 centres (12,5%) effectuant des greffes pédiatriques appartiennent à la catégorie 1, tandis que tous les autres centres appartiennent à la catégorie 3. Cependant, ces deux centres de catégorie 1 ont effectués 49,9% du nombre total de greffes pédiatriques. L'augmentation du nombre de centres dont l'activité est uniquement pédiatrique, observée à l'EBMT, n'est donc pas observée en Belgique.

La prépondérance des allogreffes notée dans les données de l'EBMT (60%) est retrouvée dans notre registre (64%). Dans celui-ci, la proportion de donneurs non apparentés est de 27,3% du nombre total de greffes, un chiffre semblable à celui de l'EBMT (27%) (Dini 2002). Les indications de la transplantation sont semblables à celle de l'EBMT, sauf pour les tumeurs solides (moins fréquentes dans notre registre) et les anémies falciformes (plus fréquentes dans notre registre). Le type de greffe chez les enfants en Belgique est également semblable à celui de l'EBMT. Par contre, contrairement à l'EBMT, la distribution des indications pour les autogreffes et les allogreffes ne s'est pas modifiée au fil des ans. En effet, l'EBMT observe depuis 1996 un nombre stable de greffes pédiatriques allogéniques pour les LLA, LMA, LMC, tandis que le nombre de greffes allogéniques pour les SMD et les lymphomes a augmenté. Le nombre d'autogreffes a diminué avec une baisse significative pour les LMA et LLA, alors que les autogreffes pour tumeurs solides ont augmenté. Dans notre registre, on n'observe pas de modification dans les indications en fonction du temps.

La GVH aiguë sévère (grade 3-4) pour l'ensemble de la population pédiatrique est de 15,2%, alors que le taux global de GVH chronique retrouvé dans notre registre est de 22,9%. Ce taux de cGVH est comparable au taux rapporté par une équipe italienne ayant greffé près de

700 enfants (25%) (Zecca 2002). La GVH chronique reste donc un problème important des transplantations allogéniques. Plusieurs études récentes ont introduit la notion d'âge du receveur comme un risque majeur de développer une cGVH, avec une plus faible probabilité pour les enfants de développer cette complication (Atkinson 1999, Carlens 1998).

Dans l'EBMT, pour la période de 1989-1991, la moelle représentait 96% de l'origine des greffes, les PBSC en représentaient 3% et les greffes combinées représentaient 1% des greffes. Pour la période de 1998 à 2000, l'origine du greffon pour les autogreffes est de 81% de PBSC, 14 % de moelle et 3% de greffes combinées. Pour l'ensemble des greffes pédiatriques de notre registre, la moelle fut employée comme greffon dans 77,7% des greffes, les PBSC dans 19,5%, la moelle et les PBSC combinées dans 1,3% et le sang de cordon dans 1,5% des greffes. Pour la période avant 1995, la moelle fut employée dans la majorité des greffes, mais l'emploi des PBSC a augmenté après 1995 de la même manière que dans les données de l'EMBT.

Nos données montrent une probabilité de survie sans progression de la maladie pour l'ensemble des greffes pédiatriques de 57% à 1 an et de 48% à 5 ans. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les autogreffes et les allogreffes, quoiqu'il y ait une tendance à une meilleure survie pour les allogreffes. Les résultats des transplantations allogéniques réalisées à partir de moelle ou de PBSC dans des greffes familiales HLA identiques ne montrent pas de différence significative, comme observé par d'autres (Vicent 2002), bien qu'un taux de cGVH plus important soit constaté dans les greffes avec PBSC ( $p=0,1$ ).

Contrairement à d'autres pays européens, la Belgique n'a pas (encore) de programme d'oncologie pédiatrique. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'obligation pour les cliniciens d'inclure les enfants dans des études et chaque centre peut traiter un enfant comme il le désire. Les indications et le type des greffes réalisées peuvent donc varier d'un centre à l'autre. Cependant, la majorité des centres soignant des enfants avec un cancer ou une affection hématologique participe et inclut les enfants dans des protocoles internationaux. Concernant les leucémies aiguës de l'enfant, tous les centres (sauf un) font partie de l'EORTC. Une comparaison globale de la survie sans progression pour les greffes pédiatriques réalisées en Belgique avec celles réalisées dans d'autres pays est cependant difficile à réaliser vu l'hétérogénéité de la population d'étude en ce qui concerne les indications. Dans la mesure où tous les résultats européens, nationaux et internationaux, sont généralement publiés par pathologie, nous discuterons brièvement les résultats obtenus en Belgique par pathologie.

### VI.B.3.b. Discussion par pathologie pédiatrique

#### LMA de l'enfant

La survie sans progression à 5 ans des enfants greffés pour LMA dans notre registre est de 46%. Les deux tiers des transplantations étaient des allogreffes. Dans les données de l'EBMT, les enfants avec LMA en RC1 transplantés par une allogreffe entre 1987-2001 ont une probabilité de survie sans leucémie de 63 % à 5 ans ([www.ebmt.org](http://www.ebmt.org)). Dans notre registre, cette survie est similaire: 58 % à 5 ans. Les caractéristiques cytogénétiques de la population des enfants LMA de notre registre ne sont pas connues. Ceci serait intéressant à analyser car l'impact des caractéristiques cytogénétiques des LMA sur la PFS a été démontré avec une meilleure survie pour les patients avec une cytogénétique de pronostic intermédiaire ou favorable (Gale 1995). De plus, 21% des allogreffes de notre registre étaient non apparentées. L'effet du type de donneur sur la survie actuarielle des LMA traités en RC1 est mis en évidence dans les résultats de l'EBMT avec une survie à 5 ans de 66% pour les donneurs de la fratrie HLA identiques et de 43% pour les greffes non apparentées. Pour les enfants greffés en RC2, la survie est de 51% pour la fratrie et de 47% pour les non apparentés. Dans notre registre, la probabilité de survie sans progression des LMA pédiatriques allogreffées en RC2 n'est que de 30 % à 5 ans.

Comme montré par d'autres (Wood 2001), les autogreffes réalisées pour LMA de l'enfant dans notre registre ont une probabilité de survie sans progression à 5 ans (38%) inférieure à celle des allogreffes (50%), en raison d'une probabilité de rechute diminuée pour les allogreffes.

#### LLA de l'enfant

La survie sans progression à 5 ans des enfants greffés pour LLA dans notre registre, où la majorité des enfants (75%) ont eu une allogreffe, est de 35% pour les allogreffes et de 29% pour les autogreffes. Le résultat pour les allogreffes est légèrement inférieur aux données de la littérature. En effet, le taux de survie sans progression pour les enfants avec LLA en RC2 allogreffés varie de 40% à 56% à 5 ans (Barrett 1994, Dopfer 1991, Schroeder 1999, Uderzo 1995, Boulad 1999). Cette survie sans progression pour les greffes en RC2 dans notre registre varie en fonction du donneur (50% à 5 ans pour un donneur de la fratrie HLA identique et 8 % pour un donneur non apparenté) et en fonction de score de la maladie au moment de la greffe. Elle augmente à 70% à 5 ans pour les LLA greffées en RC1 à partir

d'un donneur familial identique. Cette dernière valeur est comparable à celle observée par d'autres pays, et même parfois meilleure : 73% en Scandinavie (Saarinen 1996), 70% aux USA (IBMT/ABMTR Statistical Center), 59% en Italie (Uderzo 1997) et 45 % en Angleterre (Wheeler 2000). Par contre, les résultats obtenus pour les greffes non apparentées sont inférieurs à ceux obtenus par d'autres. Ce taux médiocre de survie sans progression des greffes non apparentées est expliqué par une TRM élevée (74% à 5 ans), bien supérieure à celle rapportée par l'AIEOP et le GITMO (Dini 2002) et par le registre des pays nordiques (11%). Cependant il faut remarquer que dans notre registre les greffes non apparentées sont réalisées depuis 1989. Ces résultats devraient s'améliorer avec le temps. Des études récentes d'institutions ou groupes, réalisées chez des enfants et des adultes avec LLA, ont rapportés des résultats fort semblables pour les deux approches. Ainsi, le groupe de transplantation nordique a rapporté récemment des résultats semblables pour les greffes non apparentées pédiatriques (PFS à 5 ans de 54% pour les RC2 avec une probabilité de rechute de 40% et une TRM de 11%) comparées aux greffes familiales (Saarinen-Pihkala 2001). Les résultats globaux de l'IBMTR concernant 4241 transplantations pour LLA réalisées entre 1991 et 1997 montre une probabilité de survie sans progression de 44% pour les patients en RC1 recevant une greffe non apparentée versus 52% pour les patients recevant une greffe HLA compatible de la fratrie. En RC2, cette probabilité est de 35 % pour les greffes non apparentées et de 42 % pour les greffes HLA compatibles de la fratrie (différence non statistiquement significative) (<http://www.ibmtr.org>). De plus, les greffes non apparentées offrent un avantage clair sur la chimiothérapie chez les enfants en rechute de LLA. En effet, le groupe allemand (ALL-REZ BFM), dans une analyse appariée comparant 81 enfants avec LLA en RC2 dans chacun des deux groupes, montre un avantage des greffes non apparentées par rapport à la chimiothérapie dans les groupes à haut risque (EFS 0,44 vs. 0,00) alors que la TRM était de 30% pour les greffes non apparentées vs 4% pour le groupe chimiothérapie chez les enfants (Borgmann 2003).

Concernant les autogreffes, la survie sans progression est de 29% à 5 ans, la cause principale de l'échec du traitement étant la rechute, comme montré par l'ABMTR et de nombreuses autres études (ABMTR 2002, Gorin 2002, Houtenbos 2001, Weisdorf 1997). Le risque de rechute après autogreffe varie de 45% à 90% en fonction du score. La survie sans progression à 2 ans est de 35% à 45% pour les patients autogreffés en RC1 et de 15 à 40 % pour les patients greffés en RC2. Dans notre série, la survie sans progression à 1 et 5 ans pour les autogreffes est respectivement de 88% et 70% en RC1 (n=10) et de 46% et 15% en RC2 (n=13). Ce chiffre à 5 ans est inférieur à la littérature et peut être expliqué par un suivi plus long car il n'y a pas de plateau atteint pour les autogreffes.

### LMC de l'enfant

Pour les enfants greffés pour LMC dans notre cohorte, la probabilité de survie sans leucémie est étonnamment basse, 30% à 5 ans, alors que la survie à 1 an est de 70%. Les raisons de ces observations ne sont pas évidentes, surtout en tenant compte du faible nombre de patients transplantés. Cependant, il est fort probable (bien que nous n'ayons pas pu formellement le documenter) que beaucoup de ces rechutes (dont certaines simplement cytogénétiques) ont pu être traitées efficacement par perfusions de lymphocytes du donneur. D'après les données du "Paediatric and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow", la survie sans leucémie est de 55% à 3 ans pour plus de 300 enfants greffés alors que la survie globale est de 66% à 3 ans (Cwynarski 2003). Une explication possible de cette survie sans leucémie moindre dans notre registre est la proportion plus faible dans celui-ci de patients en 1<sup>ère</sup> phase chronique (70%), alors que cette proportion était de 81% dans l'EBMT. L'EBMT a montré pour les enfants que la survie sans leucémie à 3 ans est meilleure en 1<sup>ère</sup> phase chronique (63% pour la fratrie versus 57 % pour les greffes non apparentées). Par contre, la survie sans leucémie diminue nettement en phase avancée (35% pour la fratrie et 34% pour les greffes non apparentées). Des résultats semblables sont rapportés par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, pour les greffes réalisées entre 1982 et 1998 chez 76 enfants avec LMC (Millot 2003).

### LNH de l'enfant

La survie sans maladie des enfants transplantés pour LNH est de 66% à 1 an et de 58% à 5 ans. Les deux tiers des enfants ont reçu une autogreffe et la probabilité de survie sans maladie est dépendante du score de la maladie. Le pourcentage élevé de survie pourrait s'expliquer par le fait que 50% des patients greffés étaient en RC1. En effet, ceux-ci ont une probabilité de survie sans maladie de 87% à 1 an et de 72% à 5 ans.

### HK de l'enfant

Dans notre registre, les patients autogreffés pour maladie de Hodgkin avaient pour la plupart un stade avancé. La survie globale et la survie sans maladie sont respectivement de 81% et de 53% à 5 ans. Aucun plateau n'est atteint. Il est donc possible que nos résultats soient comparables à ceux décrits par l'étude de Sandford : 38 enfants traités par transplantation autologue de cellules souches périphériques pour maladie de Hodgkin réfractaire ou en rechute ont présenté une survie de 65 % et une survie sans maladie de

60% à 10 ans. Le taux de rechute était de 32%. Les patients qui avaient le plus de chance de répondre à la greffe sont ceux avec une masse tumorale minimale au moment de la transplantation, un plus jeune âge et un meilleur score de Karnofsky (Frankovich 2001).

### SMD de l'enfant

Dans notre registre, la survie sans maladie est de 38% à 1 an et 5 ans, et la survie est de 55% à 1 an et de 48% à 5 ans. Cette survie sans maladie est similaire à celle rapportée par l'EBMT pour l'ensemble des enfants allogreffés pour SMD (55%) (Locatelli 1996). Cependant, il faut tenir compte du fait que, dans notre cohorte, plus de 50% des greffes étaient des greffes non apparentées. La probabilité à 5 ans est de 50% pour les greffes HLA identiques et de 33% pour les greffes non apparentées. Nous n'avons pas d'informations sur la cytogénétique, paramètre influençant la survie. En effet, des taux de survie supérieurs sont associés aux anomalies cytogénétiques favorables, à un plus jeune âge, à un nombre de blastes faible, à une durée de la maladie plus courte et à un donneur de la fratrie HLA compatible (Appelbaum 1998). Le groupe de Seattle a rapporté une survie sans maladie de 60% pour les greffes HLA identiques de la fratrie et de seulement 29% pour les greffes non apparentées ou avec des donneurs familiaux partiellement compatibles, ce qui s'expliquait par une TRM élevée (55%).

### Anémie aplastique de l'enfant

Dans notre registre, les anémies aplastiques ont une survie sans maladie et une survie globale de respectivement 62% et 73% à 5 ans, ce qui est comparable aux données internationales. Le taux de survie après transplantation avec un donneur familial HLA identique s'est amélioré avec le temps suite à l'amélioration de la prévention de la GVH (Passweg 1997).

Des données récentes de l'IBMTR décrivent les résultats obtenus pour 1699 patients greffés entre 1991 et 1997 à partir d'un frère ou d'une sœur HLA identique. La probabilité de survie à 5 ans dépend de l'âge. Elle est de 75% pour les enfants âgés de moins de 20 ans, de 68% pour les patients âgés de 21 à 39 ans et de 35% pour les patients âgés de plus de 40 ans (Horowitz 2000). L'âge du patient, la durée de l'aplasie avant la transplantation (mais pas la gravité de l'aplasie), l'histoire transfusionnelle et le statut clinique influencent la probabilité de survie. Les résultats des transplantations non apparentées sont généralement moins encourageants que les résultats des greffes familiales. Les résultats de l'IBMTR pour les patients greffés entre 1994 et 1997 montrent que la probabilité de survie à 3 ans chez

des patients greffés à partir d'un frère ou d'une sœur HLA identique est de 76% pour les patients de moins de 20 ans (n=844) et de 67% pour les patients de plus de 20 ans (n=845). Pour les greffes non apparentées, la probabilité est de 53% pour les patients de moins de 20 ans (n=244) et de 32% pour les patients plus âgés (n=114) (<http://www.ibmtr.org>). Il faut souligner que ces greffes non apparentées sont réalisées après échec de plusieurs traitements immunosuppresseurs (Deeg 1999, Deeg 2001, Kojima 2002). Notre registre, dans lequel 36% des donneurs étaient non apparentés, trouve des valeurs tout à fait comparables, avec une probabilité de survie sans progression à 5 ans de 75% pour les greffes à partir de donneurs de la fratrie et de 50% pour les donneurs non apparentés. L'EBMT rapporte une survie à 5 ans de 66 % pour les donneurs de la fratrie HLA identiques et de 37 % pour les greffes réalisées à partir d'un donneur alternatif (Bacigalupo 2000).

Pour les greffes chez les patients avec anémie de Fanconi, la réduction de l'intensité du conditionnement entraîne une survie chez 75% des patients, quoiqu'une fréquence augmentée de cancers secondaires (carcinome des cellules squameuses de la tête et du cou) soit observée et puisse ultérieurement diminuer cette probabilité de survie (Gluckman 1995). Dans notre registre, la probabilité de survie sans maladie de 8 enfants avec anémie de Fanconi n'est que de 75% à 1 an et de 38% à 5 ans.

#### Tumeur solide de l'enfant

Les résultats concernant les tumeurs solides de notre registre montrent une survie sans maladie de 44% à 1 an et de 28% à 5 ans. Le groupe principal est composé des neuroblastomes dont la survie est de 56 % à 1 an et de 35% à 5 ans. Les résultats obtenus dans notre registre sont comparables aux résultats obtenus par d'autres équipes (Ladenstein EBMT report 2003. Paediatric Diseases Working Party Solid Tumours).

#### Maladie génétique de l'enfant

Les maladies génétiques dans notre registre sont en majorité des hémoglobinopathies (anémie falciforme, thalassémie) et des SCID. La survie pour l'ensemble des maladies génétiques est de 78% à 5 ans et la survie sans maladie est de 77% à 5 ans. Les résultats sont bons, mais il y a peu de greffes non apparentées (10%). La survie pour les drépanocytoses est excellente, et meilleure que les données internationales (92% à 5 ans). Cette supériorité de résultats peut s'expliquer par le fait que des greffes précoces ont été réalisées en Belgique chez ces patients, avec des survies de 100% (Vermylen 1998). De plus, la Belgique a acquis une expérience non négligeable dans ce

domaine puisque, suite au grand nombre de patients africains atteints par cette pathologie et résidant en Belgique, elle fut à l'avant-garde des transplantations pour anémie falciforme. Dans une étude multicentrique récente réalisée en Europe et aux USA, la probabilité de survie avec une transplantation familiale est de 94% et la probabilité de survie sans maladie est de 84% à 5 ans, alors que certains patients ont déjà des complications liées à leur maladie au moment de la transplantation. La mortalité liée à la greffe est de 6% et le taux de rejet de 10% (Walters 2000). Des résultats semblables ont été obtenus par différents centres (Giardini 1999, Bernaudin 1997).

La survie des patients thalassémiques diffère en fonction de la classification de Pesaro (basée sur les éléments suivants: hépatomégalie > 2 cm, fibrose hépatique, mauvaise chélation du fer), laquelle a montré une bonne valeur pronostique du succès de la transplantation (Lucarelli 1990). Pour les enfants greffés avant 16 ans avec un donneur familial, la probabilité de survie pour les classes I, II, et III est respectivement de 93%, 87% et 79%; et la probabilité de survie sans maladie est de respectivement 91%, 83 % et 58%. Le risque de rejet est de respectivement 2%,3%, et 28%, tandis que la mortalité non liée au rejet est de respectivement 8%, 15% et 19% (Giardini 1999, Lucarelli 1996). Les résultats de nos données sont comparables, avec une probabilité de survie sans maladie à 5 ans de 86%.

L'EBMT a rapporté l'expérience européenne de la transplantation dans les déficits immunitaires (Antoine 2003). Entre 1968 et 1999, 1082 transplantations ont été réalisées chez 919 enfants dont 566 chez des enfants atteints de SCID. Chez les patients avec SCID, la survie à 3 ans avec une greffe fonctionnelle était significativement meilleure après une transplantation HLA identique qu'après une transplantation non HLA identique (77% vs 54 % ;  $p=0.002$ ). Les résultats s'améliorent avec le temps. Ce phénomène est secondaire à une meilleure prévention des infections et à l'amélioration du traitement des complications liées à la procédure, comme les infections et la GVH (par des méthodes plus efficaces de déplétion des cellules T). De plus grâce aux techniques de dépistage prénatal et de phénotypage HLA, les transplantations sont réalisées plus précocement avant toute infection, parfois dans les 2 premières semaines de vie avec une probabilité de succès supérieure à 90%. La probabilité de survie sans maladie à 5 ans pour les patients greffés en Belgique est de 40%. Cette probabilité est basse. Une explication possible est l'âge élevé pour la pathologie au moment de la greffe (1,2 an) et le nombre élevé de greffes (50%) avec un mismatch.

### V.B.3.c. Conclusions

Dans l'ensemble, les résultats obtenus pour les greffes pédiatriques réalisées en Belgique sont semblables aux résultats de l'EBMT et de l'IBMTR. Les résultats sont parfois moins bons pour certaines pathologies cancéreuses. En particulier, les greffes non apparentées donnent des résultats moindres.

Cependant, le nombre de patients par pathologie est faible et la cohorte a débuté en 1988 et se termine en 1999. Ces cinq dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés notamment dans les greffes non apparentées et donc l'année de la réalisation de la transplantation a son influence sur les résultats comme décrit récemment par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (Mesnil 2004). Les résultats moins bons de notre registre portent sur l'ensemble de la période alors que les résultats publiés dans la littérature et les données de l'EBMT ou de l'IBMTR portent sur des transplantations réalisées pendant la deuxième période couverte par notre cohorte. Il serait donc important de pouvoir poursuivre cette évaluation pour mesurer l'effet de l'amélioration des résultats sur la survie des patients en fonction du temps.

## **VI.C. Les greffes non apparentées**

### **VI.C.1. Introduction**

Les transplantations de moelle osseuse allogéniques (allogreffes) sont devenues le traitement de choix pour un grand nombre de tumeurs hématologiques, d'aplasies médullaires et d'affections congénitales du système lymphohématopoïétique. Cependant, la majorité des patients qui pourraient bénéficier d'une allogreffe ne disposent pas d'un donneur familial compatible. C'est pourquoi des registres de donneurs de moelle non apparentés ont été développés dans de nombreux pays, offrant la possibilité de greffe de cellules hématopoïétiques provenant de donneurs non apparentés (UDBMT : Unrelated donor bone marrow transplantation) (Huntly 1996, Busca 1996, Madrigal 1997).

Comparée aux allogreffes apparentées, l'UDBMT est habituellement associée à un risque accru de morbidité et de mortalité liées au traitement (TRM) (Hows 1993, Szydlo 1997). Beaucoup de médecins sont dès lors réticents à proposer cette technique à un stade précoce de la maladie comme ils le feraient pour une allogreffe provenant d'un donneur familial HLA identique. Cependant, tout comme on l'a observé pour les allogreffes, les résultats des greffes à partir de donneurs non apparentés sont significativement plus mauvais chez les patients avec une maladie avancée, aussi bien sur le plan des rechutes que sur celui de la TRM (Szydlo 1997, Kernan 1993). C'est pourquoi la stratégie la plus appropriée est de ne pas réserver l'UDBMT en premier lieu pour ces patients à haut risque.

Le programme belge des donneurs de moelle (The Marrow Donor Programme (MDP)-Belgium) a été établi pour recruter des donneurs volontaires et faciliter les greffes de moelle à partir de donneurs belges et étrangers. Dans le cadre de ce registre belge des greffes de moelle, des données concernant 318 greffes non apparentées réalisées de 1988 à 1999 ont été collectées ; 163 d'entre-elles ont été réalisées de 1988 à 1995, et les 155 restantes l'ont été à partir de 1996. Les résultats de l'analyse des greffes réalisées jusqu'au 31 décembre 1995 ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Haematologica* (Dresse et coll. 1999). Les résultats de cette analyse ont montré que seulement 17% des patients étaient encore en vie après 5 ans. En analyse multivariée, le taux de rechute dépendait fortement du statut de la maladie et de l'âge, tandis que la survie globale était significativement plus basse en cas de maladie plus avancée, après une deuxième transplantation, dans les centres de petite taille et chez les patients plus âgés.

Vu l'amélioration des techniques utilisées pour les greffes de moelle non apparentées ces dernières années, il est important d'effectuer une nouvelle analyse des transplantations de moelle non apparentées de 1996 à 1998, afin d'étudier si ces progrès se sont traduits par une amélioration de la survie et une diminution de la mortalité liée au traitement.

Ce chapitre présente :

- L'article publié dans Haematologica concernant les greffes de moelle effectuées de 1988 à 1995 ;
- L'analyse des données concernant les greffes de moelle non apparentées réalisées de 1996 à 1999 en utilisant les mêmes critères d'évaluation que ceux utilisés dans l'article publié ; afin de faciliter la comparaison, les courbes de survie présentent simultanément les données portant sur les deux périodes ;
- Une discussion portant sur la comparaison des deux périodes.

## VI.C.2. Greffes non apparentées jusqu'en décembre 1995

«The Belgian experience in unrelated donor bone marrow transplantation: identification of center experience as an important prognostic factor»

(Marie-Françoise DRESSE, Marc BOOGAERTS, Christiane VERMYLEN, Lucien NOENS, Augustin FERRANT, Rik SCHOTS, Chantal DOYEN, Dominique BRON, Zvi BERNEMAN, Alina FERSTER, Yves BENOIT, Hilde DEMUYNCK, Yves BEGUIN, Marrow Donor Program-Belgium, Brussels, Belgium), *Haematologica* vol 847(7): July 1999.

### 1. Patients et Méthodes

Toutes les greffes non apparentées (UDBMT) réalisées en Belgique jusqu'au 31 décembre 1995 ont été revues. Un premier questionnaire fut envoyé à toutes les équipes réalisant des transplantations de cellules souches hématopoïétiques, afin d'obtenir la liste des greffes réalisées dans leur centre. Tous les centres répondirent et 163 UDBMT furent identifiées. Un deuxième questionnaire plus détaillé fut alors envoyé pour chacune d'elles. Les données essentielles minimales furent obtenues pour toutes les transplantations, quoique certains détails manquaient pour 10 d'entre elles. Ces transplantations furent réalisées par 10 équipes, à savoir l'Université Catholique de Leuven (n=36), l'Université de Liège (n=30), l'Université Catholique de Louvain (Pédiatrie) (n=22), l'Université de Gand (n=20), l'Université Catholique de Louvain (Adultes) (n=19), l'Université Libre de Brussel (n=11), les Cliniques Universitaires de Mont-Godinne (n=10), l'Institut de Bordet (Université Libre de Bruxelles) (n=9), l'Université d'Anvers (n=3) et l'Hôpital Reine Fabiola (Université Libre de Bruxelles) (n=3).

L'étude a inclus 92 hommes et 71 femmes âgés de 7 mois à 55 (médiane 26 ans) ans. Les patients furent transplantés pour une LLA (n=35), LMA (n=34), LMC (n=51), autre désordre myéloprolifératif (n=5), SMD (n=9), NHL (n=2), myélome multiple (n=1), AA sévère (n=21) ou maladie génétique (n=5). Parmi les patients avec LMA, 3 étaient en RC1, 10 en RC2 et 21 en maladie plus avancée. Parmi les patients avec LLA, 7 étaient en RC1, 17 en RC2 et 11 en stade plus avancé. Parmi les patients avec LMC, 27 étaient en phase chronique (très peu (n=5) dans la première année du diagnostic) et 24 en phase accélérée ou crise blastique. Cinq patients ont eu une seconde transplantation, 4 pour rechute de leucémie et 1 pour non prise du greffon.

Le conditionnement incluait une TBI chez 125 patients, une TLI chez 4 et pas d'irradiation chez 27, alors que les données étaient manquantes dans 7 cas. Le régime de conditionnement consistait en une association de cyclophosphamide, Ara-C et TBI en dose unique dans 66 cas, cyclophosphamide et TBI fractionnée dans 21 cas, TBI avec des agents variés de chimiothérapie dans 38 cas, des régimes à base de busulfan dans 20 cas et un autre régime de chimiothérapie dans 11 cas.

Les donneurs provenaient du Programme Belge de Donneur de Moelle dans 30 % des cas et de registres étrangers dans 70 % des cas parmi lesquels l'Anthony Nolan Research Center et le Registre de France procurèrent 50% des donneurs. Les donneurs et les receveurs étaient HLA identiques par sérologie dans tous les cas sauf pour 13 cas dans la direction du rejet et 9 cas dans la direction de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) (mismatch majeur), alors que des données complètes étaient manquantes pour 12 cas. La réaction lymphocytaire mixte était *compatible* dans 100 cas, *non compatible* dans 17 cas, non réalisée dans 20 cas et non contributive ou non disponible pour l'évaluation dans 26 cas. Un typage complet par haute résolution moléculaire de DRB1 était disponible pour seulement 59 patients et était identique chez 51 de ceux-ci.

Tous les patients ont reçu une moelle osseuse, qui était déplétée en cellules T dans 45 cas et non manipulée dans 111 cas, avec une information non disponible pour 7 cas. La prévention de la GVHD était basée sur une déplétion en cellules T chez 45 patients, ciclosporine seule chez 7, ciclosporine+méthotrexate chez 70, ciclosporine + ATG chez 13, ou une combinaison de ciclosporine+méthotrexate + ATG chez 17. D'autres agents furent employés chez 2 patients et les données étaient non disponibles pour 9 patients.

Les analyses univariées de survie furent effectuées en employant la méthode de Kaplan-Meier et présentées comme % de survie (95% d'intervalle de confiance). Les comparaisons entre les courbes de survie furent effectuées en employant le test de log-rank. Les analyses multivariées de survie furent réalisées en employant le modèle à risques proportionnels de Cox, avec l'année de la transplantation, le centre (pédiatrique, petit ou grand centre adulte), l'âge, le sexe, la séquence de la greffe (1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> greffe), la TBI (oui ou non), la compatibilité sérologique HLA (oui ou non) et le type de prévention de la GVH (déplétion en cellules T, ciclosporine+méthotrexate ou autre) comme variables. Les analyses univariées furent réalisées avec le logiciel Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA, USA) et les analyses multivariées avec le logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## 2. Résultats

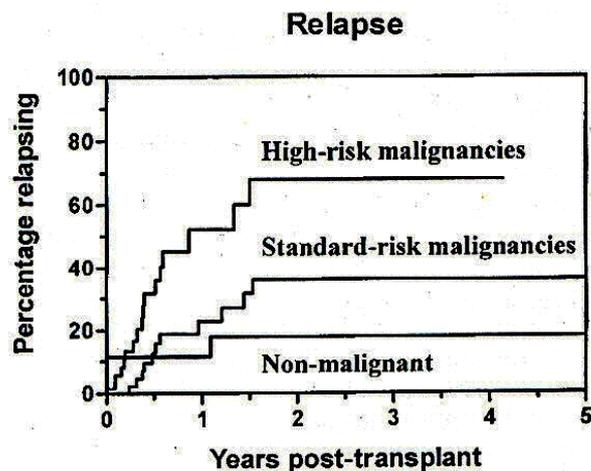
### *La reconstitution hématologique et la GVH*

Parmi les survivants au jour 30, la récupération de la lignée blanche était complète (1.000 PNM) dans 94 %, partielle (200 PNM) dans 3% et absente dans 3% des cas, tandis que la récupération de la lignée plaquettaire était complète (100.000 PLT) dans 45%, partielle (20.000 PLT sans transfusion) dans 31% et absente dans 24% des cas. Pour les patients survivant plus de 100 jours après la transplantation, cette courbe de récupération plaquettaire augmenta respectivement à 66%, 18% et 16%.

Aucune GVH aiguë (aGVH) ne fut notifiée chez 62 patients mais ceci incluait des décès précoces. Le grade maximum atteint de aGVH fut le grade 1 chez 23, II chez 28, III chez 25 et IV chez 14 patients. Les données n'étaient pas disponibles pour 8 patients et pour 3 patients supplémentaires l'aGVH ne fut pas clairement gradée. Le taux projeté de aGVH grade II-IV était de 55 % au jour 100, survenant avant le jour 20 dans la moitié des cas. Ce taux était fortement dépendant de l'âge, allant de 41% chez les patients de <20 ans, à 57 % chez les patients de 20-40 ans, et jusqu'à 80% chez les patients de >40 ans ( $p=0,0021$ ). L'emploi de l'ATG n'a pas significativement influencé le risque d'aGVH. Une GVH chronique s'est développée chez 25 des 92 patients survivant plus de 100 jours.

### *Les rechutes*

Neuf patients sont restés en maladie persistante malgré la procédure de la transplantation, 27 ont rechuté après une CR documentée et 28 patients qui n'étaient pas en RC au moment de la transplantation sont décédés trop précocement pour permettre une évaluation du statut de leur maladie.



**Figure 1.** Kaplan-Meier estimates of the relapse rate in patients with non-malignant disorders (n=26), standard-risk malignancies (n=74) or advanced malignancies (n=63) (p=0.0029). For non-malignant diseases, "relapse" was defined as persistence or recurrence of original disease with graft rejection.

Parmi les patients avec maladie persistante ou en rechute après transplantation, 27 sont morts et 9 sont encore vivants. Le taux projeté de rechute était de 40% (28-54%) à 5 ans pour tous les patients. La persistance ou la récurrence de la maladie de départ survint chez 18 % (6-41%) des maladies non malignes (AA sévère et maladie génétique), 36% (20-56%) des cancers de risque standard et 68% (43-85%) des cancers de risque élevé (p=0,0029). Pour les patients avec LMA, le taux de rechute était de 40% (18-67%) des patients en RC1 ou RC2 et 63% (32-87%) pour les patients avec une maladie plus avancée (NS). Pour les patients avec une LLA, les chiffres étaient de 52% (26-77%) pour les patients en RC1-RC2 et de 100% pour ceux en stade plus avancé (p=0,0015). Il n'y a pas eu de rechute dans les premières phases chroniques des LMC, comparé au 68% (32-91%) de rechutes à des stades plus avancés (p=0,033).

Dans une analyse de Cox, seulement les stades plus avancés (p=0,0004) et la prévention de la GVH avec la ciclosporine et le méthotrexate (p=0,0036) furent associés avec un risque élevé de rechute.

#### *Les causes de décès*

Au moment de l'analyse, 119 patients étaient morts et 44 étaient vivants. Les causes principales de décès, ainsi que toute autre cause contributive du décès, sont présentées dans le Tableau 6.65. Vingt-sept patients sont décédés de leur maladie de départ et 92 de

causes liées à la transplantation, incluant 64 patients avec une RC documentée et 28 patients qui sont morts trop précocement pour être évalués pour le statut de leur maladie. Parmi les 71 patients décédés avant le jour 100 post transplantation, l'aGVH (n=18) fut la première cause de décès, suivie par les pneumonies interstitielles (n=12), d'autres infections (n=10) et la maladie de départ (n=7). La maladie de départ (n=20) fut la première cause de décès après le jour 100, suivie par la GVH chronique (n=9) et les infections variées (n=9).

Tableau 6.65. Distribution des causes, principales et contributives, de décès pour les 119 patients

	Cause principale	Cause contributive
	N	N
Maladie de départ	27	--
Nouvelle néoplasie	2	0
GVH aiguë	19	14
GVH chronique	9	6
Pneumopathie interstitielle	16	15
Autre pneumonie	3	5
Infection bactérienne	4	11
Infection virale	2	3
Infection mycotique	8	20
Infection parasitaire	1	0
Infection non classée	1	4
Syndrome aigu de détresse respiratoire	5	20
Non prise ou rejet de la greffe	4	5
Défaillance d'un organe	4	26
Maladie véno-occlusive	6	9
Hémorragie	4	14
Purpura thrombotique thrombocytopénique	3	10
Inconnu	1	--
<b>Total</b>	<b>119</b>	

### La mortalité liée à la transplantation

L'âge a un impact majeur sur la survie avec des taux projetés de survie de 45%, 33% et 17% à 1 an ou 24%,12% et 13% à 5 ans, respectivement pour les patients âgés de <20, 20-40 et > 40 ans ( $p=0,0101$ ). Ceci est dû à un net accroissement de la mortalité liée à la transplantation (TRM), qui est de respectivement 37%, 55% et 67% pour ces 3 groupes d'âge ( $p=0,0049$ ). La TRM totale était de 50% (42-58%) à 6 mois et 72% (52-87%) à 5 ans à cause de 2 décès très tardifs secondaires à une fibrose pulmonaire idiopathique et à un second cancer. Ce n'était pas différent entre les patients avec LMA, LLA et LMC, ni entre les cancers de risque standard et de risque élevé. La TRM tendait à être plus faible chez les patients avec des maladies non malignes (35% à 1 an et 45% à 3 ans) comparés aux patients avec des désordres malins (60% à 1 an et 64 % à 3 ans) ( $p=0,0519$ ). Dans une analyse de Cox, seul l'âge avancé était associé à un risque élevé de TRM ( $p=0,0003$ ).

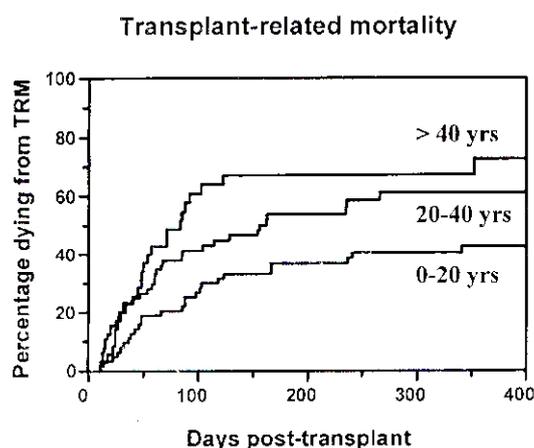


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of transplant-related mortality in patients 0-20 (N=64), 20-40 (N=64) or >40 yrs (N=35) ( $p=0,0049$ ).

### La survie totale

La survie totale a été de 84% au jour 30, 56% au jour 100, 34% à un an et 17 % (8-32) de 5 à 13 ans (Figure 3). On observe une tendance à l'amélioration de la survie dans la période 1992-1995 comparée aux transplantations antérieures (27% vs. 14 %, NS). La survie était de 20% (9-39) à 5 ans pour les patients avec LMA, sans différence entre les patients transplantés en RC ou en stade plus avancé. Pour les patients avec LLA, les résultats étaient de 15% (6-33) à 3 ans avec une tendance d'une meilleure survie pour les patients transplantés en RC (21% à 3 ans) par rapport à ceux transplantés à un stade plus

avancé (0% à 2 ans), bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. La survie pour les patients avec LMC était de 18% (9-33) à 5 ans, avec une meilleure survie pour les patients transplantés en phase chronique par rapport à ceux transplantés en phase accélérée ou blastique (32% vs 5%,  $p < 0,10$ ). Les patients avec un cancer de risque standard avaient une survie de 24% à 5 ans, comparée à une survie de 11% à 4 ans pour les cancers avancés, tandis que ceux avec une maladie non cancéreuse avaient la meilleure survie [55% (32-75) à 4 ans, diminuant à 36% (17-62) à 5 ans, à cause de 2 décès très tardifs mentionnés plus haut ( $p = 0,0004$ )]. Dans le sous-groupe des patients avec AA sévère, la survie était de 53% (30-75) à 4 ans et a diminué à 32% (11-59) à 5 ans pour la même raison. Lorsque l'on compare les 45 transplantations réalisées dans un centre pédiatrique avec les 66 transplantations réalisées dans un grand centre adulte et les 52 réalisées dans un petit centre adulte, on constate une différence significative, avec un taux de survie à 3 ans de respectivement 38%, 25% et 11% ( $p = 0,0054$ ). Dans une analyse de Cox, un stade plus avancé ( $p = 0,0006$ ), une seconde transplantation ( $p = 0,0166$ ) et une plus petite taille d'un centre adulte ( $p = 0,0316$ ) sont associés avec une mauvaise évolution.

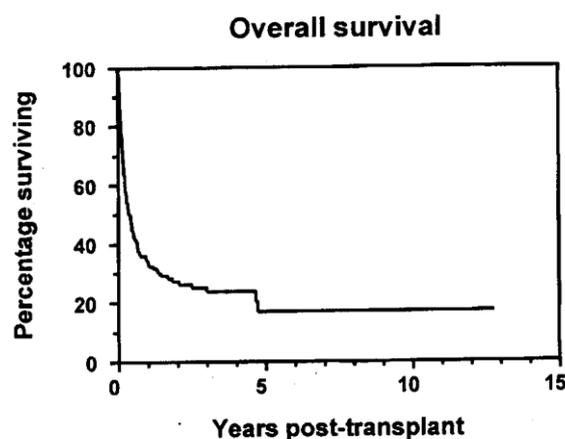


Figure 3. Kaplan-Meier estimates of overall survival in 163 UDBMT.

### 3. Discussion

Nous avons revu les résultats de toutes les 163 UDBMT réalisées en Belgique jusqu'en Décembre 1995. Dans l'ensemble, les résultats sont médiocres, avec seulement 17% des patients restant vivants en rémission complète au-delà de 5 ans. Ces résultats sont défavorables par rapport à ceux publiés dans d'autres registres (Szydlo 1997, Kernan 1993, Beatty 1995). Cependant, beaucoup d'études rapportent une survie à 2 ou 3 ans, ce qui représente un suivi significativement plus court que dans notre étude. Ceci est

important, puisque des complications létales peuvent survenir tardivement comme illustré par nos cas de cancer secondaire et de fibrose pulmonaire idiopathique. De plus, notre étude inclut de nombreuses années et les résultats se sont améliorés depuis l'année 1992, comme observés par d'autres (Dini 1996).

Nos résultats décevants peuvent d'abord s'expliquer par le stade avancé de la maladie de beaucoup de patients. Une exception est le groupe de maladies non malignes pour lesquelles nous avons obtenu de bons résultats, qui se comparent favorablement à ceux observés dans d'autres études (Kernan 1993, Margolis 1996, Filipovich 1992), probablement parce qu'un stade avancé était moins fréquent dans ces pathologies. Parmi les autres facteurs influençant l'issue des UDBMT, le statut de la maladie au moment de la transplantation a une importance majeure (Madrigal 1997, Szydlo 1997). La relation entre le statut de la maladie et les résultats des UDBMT a été particulièrement bien établie pour les LMC, les leucémies aiguës et les SMD (Szydlo 1997, Beatty 1995, Anderson 1996, Sierra 1997). Les patients avec une maladie plus avancée non seulement rechutent plus fréquemment, mais ont aussi un risque augmenté de TRM (Szydlo 1997, Hansen 1995) probablement à cause de traitements préalables importants. Même dans le groupe des patients avec LMC en première phase chronique (CP), la survie est significativement plus mauvaise pour les patients transplantés au-delà de la première année après le diagnostic (Hansen 1995). Dans notre série de patients, très peu furent transplantés dans l'année du diagnostic de la LMC, ce qui peut expliquer pourquoi la survie n'était que de 32% chez les patients avec LMC transplantés en CP. Similairement, le taux de rechute dans les LLA en RC2 était élevé, même comparé à celui rapporté pour des patients de mauvais pronostic (Sierra 1997), et ceci peut refléter l'emploi d'une dose unique de TBI plutôt qu'une dose fractionnée chez certains patients.

Les raisons pour transplanter des patients tardivement dans l'évolution de leur maladie s'expliquent par le temps nécessaire pour trouver un donneur et par la réticence des médecins à proposer une procédure perçue comme très risquée tant qu'il n'y a pas d'autre option possible. Le délai entre le début d'une recherche de donneur et le moment de la transplantation a été réduit ces dernières années en augmentant le pool de donneurs et en élargissant le typage HLA complet, prospectif, incluant le typage moléculaire des donneurs nouvellement recrutés dans les registres (Beatty 1995, Dini 1996).

Des études récentes ont montré que, dans certains cas, les résultats des UDBMT étaient comparables à ceux des allogreffes provenant d'un donneur, frère ou sœur compatible (Hongeng 1997, Bearman 1994) ou à ceux des autogreffes de moelle (Busca 1994). Les résultats obtenus par certaines équipes chez les patients transplantés précocement en phase chronique sont extrêmement encourageants (Hansen 1995, Hansen 1998), particulièrement lorsqu'aucun traitement par  $\alpha$ -interféron n'avait été administré (Morton 1998). Ces résultats devraient maintenant convaincre les médecins d'envisager une UDBMT comme une option valable de première ligne pour les jeunes patients avec LMC ou pour des patients sélectionnés avec leucémie aiguë de mauvais pronostic.

Parmi les caractéristiques du patient influençant la survie après une UDBMT, l'âge, plusieurs transplantations consécutives et la compatibilité HLA sont habituellement considérées comme étant les plus significatives. La dose de cellules médullaires est maintenant aussi reconnue comme un facteur important (Sierra 1997). Des secondes transplantations pour rechute ou non prise après greffe autologue de moelle ou UDBMT sont associées à un risque majoré de TRM ainsi que de maladie résistante (Kernan 1993). Les résultats chez les enfants sont uniformément meilleurs que chez les adultes, ceci est dû en partie à une incidence augmentée d' aGVH sévère et de GVH chronique extensive chez les receveurs plus âgés (Beatty 1995, Dini 1996, Filipovich 1992, Anderson 1996, Hongeng 1997, Casper 1995). Bien que le matching HLA n'ait pas émergé comme facteur pronostique significatif dans notre analyse, il est actuellement considéré comme ayant une importance critique dans les résultats des UDBMT. Ceci était évident pour le matching HLA par sérologie chez les adultes (Szydlo 1997, Kernan 1993, Beatty 1995, Dini 1996, Davies 1996), résultant en une incidence de GVH plus faible dans certaines populations de patients étroitement identiques à leurs donneurs (Ringden 1995, Sasazuki 1998). Ceci était moins évident chez les enfants chez qui un mismatch mineur (antigène split ou DRB1 moléculaire) ou un mismatch majeur (antigène large) n'était pas associé à une mauvaise évolution (Casper 1995, Balduzzi 1995, Oakhill 1996, Davies 1997, Davies 1995).

La récente disponibilité du typage moléculaire peut améliorer le degré de compatibilité, et ainsi réduire le risque de GVH sévère et améliorer les résultats (Nademanee 1995). Le risque de GVH sévère et de TRM peut être réduit par le matching pour le HLA-C (Nagler 1996, Petersdorf 1997), HLA-DRB1 (Petersdorf 1995), HLA-DQB1 (Petersdorf 1996), ainsi que pour les allèles HLA de la classe I (Petersdorf 1998), mais non pour le HLA-DPB1 (Petersdorf 1993). Le matching HLA par haute résolution combinant plusieurs techniques peut donc décroître la mortalité après une UDBMT (Madrigal 1997, Speiser 1996). Ceci explique probablement les résultats meilleurs obtenus par nous et les autres groupes dans les dernières années.

Les centres pédiatriques ont traité de plus jeunes patients dont une plus grande proportion avait des maladies non malignes ; leurs résultats étaient supérieurs à ceux obtenus dans les centres adultes de transplantation. L'expérience individuelle du centre concernant les UDBMT est aussi très importante. Parmi les centres transplantateurs adultes, les résultats étaient supérieurs dans les centres avec une plus grande expérience comparés aux plus petits centres. Ceci était vrai même si le seul centre adulte transplantant des patients plus jeunes avec des maladies moins avancées (et obtenant des résultats meilleurs que les autres) était un des petits centres. Ceci confirme les constatations de l'étude IMUST (Hows 1993) et renforce l'idée qu'une expérience considérable est nécessaire pour réaliser ces procédures à risque élevé.

### VI.C.3. Greffes non apparentées à partir de 1996

#### 1. Description de la population

Du 1er janvier 1996 au 31 décembre 1999, 155 greffes non apparentées ont été réalisées et notifiées au registre. Elles ont concerné 48 patients âgés de moins de 18 ans (31,0%), 76 patients âgés de 18 à 40 ans (49,0%) et 31 patients âgés de plus de 40 ans (20,0%). Il s'agissait de 100 patients de sexe masculin (64,5%) et de 55 patientes de sexe féminin (35,5%).

Les statistiques par centre et par diagnostic sont indiquées dans les tableaux 6.66. et 6.67.

Tableau 6.66. Distribution des greffes non apparentées par centre, 1996-1999

Centre	N	%
<b>ULG</b>	23	14,8
<b>UCL hématologie</b>	12	7,7
<b>UCL pédiatrie</b>	9	5,8
<b>Mont-Godinne</b>	6	3,9
<b>ULB Bordet</b>	21	13,6
<b>KUL</b>	31	20,0
<b>VUB</b>	10	6,5
<b>UIA</b>	11	7,1
<b>Brugge</b>	5	3,2
<b>ULB pédiatrie</b>	2	1,3
<b>RUG</b>	25	16,1
<b>TOTAL</b>	<b>155</b>	<b>100,0</b>

La majorité des greffes non apparentées ont été réalisées dans quatre centres : ULG (23), ULB Bordet (21), KUL (31) et RUG (25). Un total de 27 greffes a été réalisé dans trois centres différents de l'UCL.

Tableau 6.67. Distribution des greffes non apparentées par diagnostic, 1996-1999

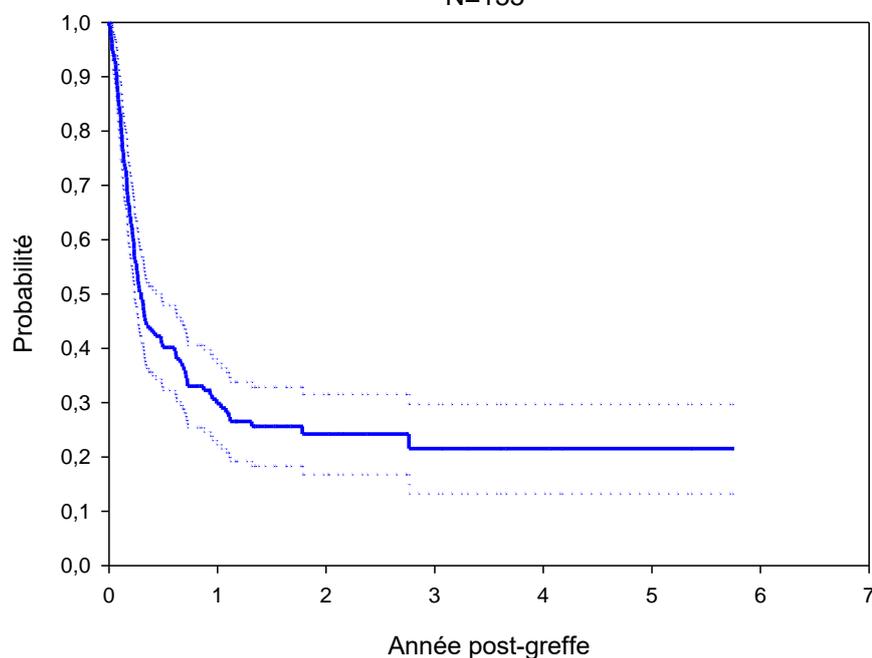
Diagnostic	N	%
LMA	40	25,8
LLA	41	26,5
LMC	32	20,7
LNH	5	3,2
HK	5	3,2
SMD	21	13,6
MM	0	0,0
SMP	2	1,3
AA	3	1,9
GEN	6	3,9
<b>TOTAL</b>	<b>155</b>	<b>100,0</b>

Les leucémies myéloïdes et lymphoïdes aiguës constituent plus de la moitié des diagnostics pour lesquels une allogreffe non apparentée a été réalisée (respectivement 25,8% et 26,5% des cas), suivies par les leucémies myéloïdes chroniques. Aucune allogreffe non apparentée n'a été réalisée pour un myélome multiple.

## 2. Survie sans progression (PFS)

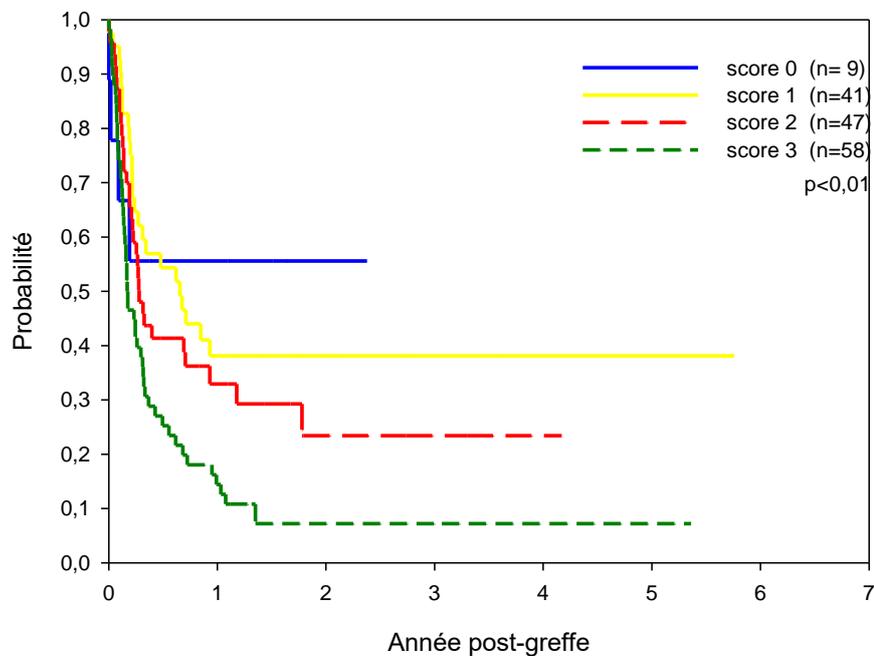
La figure 6.41. montre l'évolution de la survie sans progression de 1996 à 1999. Les courbes de survie sans progression à 1 et 5 ans sont de 0,31 (0,23-0,38) et de 0,22 (0,13-0,30). Après deux ans de suivi, la survie sans progression ne varie presque plus.

Figure 6.41. Greffes non apparentées après 1995 :  
survie sans progression de la maladie (PFS)  
N=155



La survie sans progression de la maladie présente des différences importantes en fonction du score de la maladie (Figure 6.42.). Un an après la greffe, la survie est de respectivement 0,55, 0,41, 0,36 et 0,16 pour une maladie de score 0, 1, 2, et 3. Après 5 ans, ces probabilités sont respectivement de 0,55, 0,38, 0,23 et 0,07. Il faut toutefois noter que les estimations pour le score 0 sont très imprécises, puisque seulement neuf patients ont reçu une greffe non apparentée dans cette catégorie, dont 4 sont décédés ou ont présenté une progression de la maladie. L'intervalle de confiance autour de cette valeur de 0,55 est donc très large : 0,23 à 0,88.

Figure 6.42. Greffes non apparentées après 1995 : survie sans progression, par score de la maladie



Le Tableau 6.68. présente les variables associées au risque de décès ou de progression de la maladie identifiées dans un modèle multivarié. Les deux seules variables retenues de façon statistiquement significative dans le modèle final sont la présence d'une GVH aiguë modérée, qui réduit le risque de 48% (avec toutefois un large intervalle de confiance : 20% à 66%), et un score de la maladie égal à 3, qui double ce risque. On peut observer que la réduction du risque associée à la présence d'une GVH aiguë modérée est comparable dans les analyses univariée et multivariée, indiquant ainsi que son effet est indépendant du score de la maladie.

Tableau 6.68. Greffes non apparentées après 1995 : variables associées au risque de décès ou de progression de la maladie

Variable	Sujets	Décès/ progres- sion	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>GVH aiguë</b>								
modérée	48	29	0,54	0,34-0,85	<0,01	} Réf.	0,34-0,80	0,01
absente	68	49	Réf.					
sévère	39	34	1,07	0,69-1,66	0,75			
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	9	4	Réf.			} Réf.	1,39-2,93	<0,01
score 1	41	24	1,21	0,42-3,49	0,72			
score 2	47	32	1,70	0,60-4,80	0,32			
score 3	58	52	2,85	1,03-7,88	<0,01			

Les variables non retenues dans le modèle final sont présentées dans le Tableau 6.69. avec les résultats de l'analyse univariée. Seule la variable indiquant la séquence de la greffe montre une analyse statistiquement significative en analyse univariée. Son association avec un score élevé de la maladie explique qu'elle ne soit pas reprise dans le modèle multivarié : parmi les premières greffes, 7% sont de score 0, 32% sont de score 1, 31% sont de score 2 et 30% sont de score 3, alors que respectivement 27% et 73% des deuxièmes greffes (sauf protocole) ont un score 2 et 3. Aucune de ces deuxièmes greffes n'a un score de 0 ou 1.

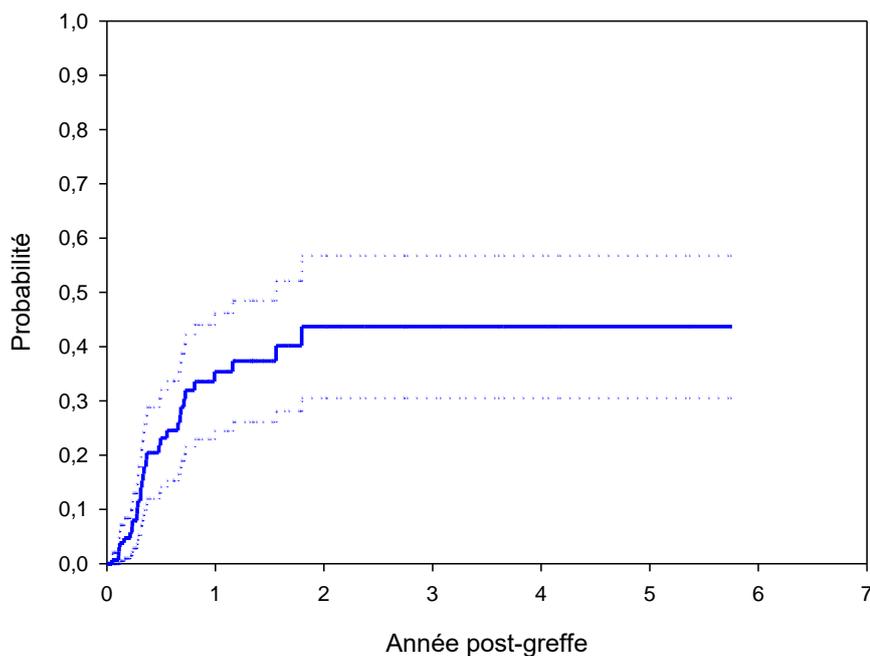
Tableau 6.69. Greffes non apparentées après 1995 : variables non associées au risque de décès ou de progression de la maladie

Variable	Sujets	Décès/ progression	Analyse univariée (non ajustée)		
	N		N	RR	IC95%
<b>Age</b>					
<18 ans	48	36	Réf.		
18-40 ans	76	52	0,83	0,54-1,27	0,38
>40 ans	31	24	1,00	0,60-1,69	0,98
<b>Sexe</b>					
masculin	100	70	Réf.		
féminin	55	42	1,16	0,79-1,70	0,45
<b>Séquence de la greffe</b>					
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	129	91	Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	26	21	1,89	1,17-3,05	<0,01
<b>Greffon</b>					
moelle uniquement	134	100	1,37	0,56-3,38	0,48
PBSC uniquement	12	7	0,91	0,29-2,88	0,88
autre	9	5	Réf.		
<b>Manipulation du greffon</b>					
non	122	88	Réf.		
oui	33	24	1,17	0,74-1,83	0,49
<b>TBI</b>					
non	49	35	Réf.		
oui	106	77	0,89	0,52-1,55	0,69
<b>Matching HLA</b>					
pas de mismatch majeur	133	97	Réf.		
mismatch	22	15	0,90	0,52-1,55	0,69
<b>Taille du centre (nombre d'allogreffes non apparentées)</b>					
petit (<40)	76	58	Réf.		
grand (≥40)	79	54	0,88	0,61-1,27	0,49

### 3. Progression de la maladie (PROG)

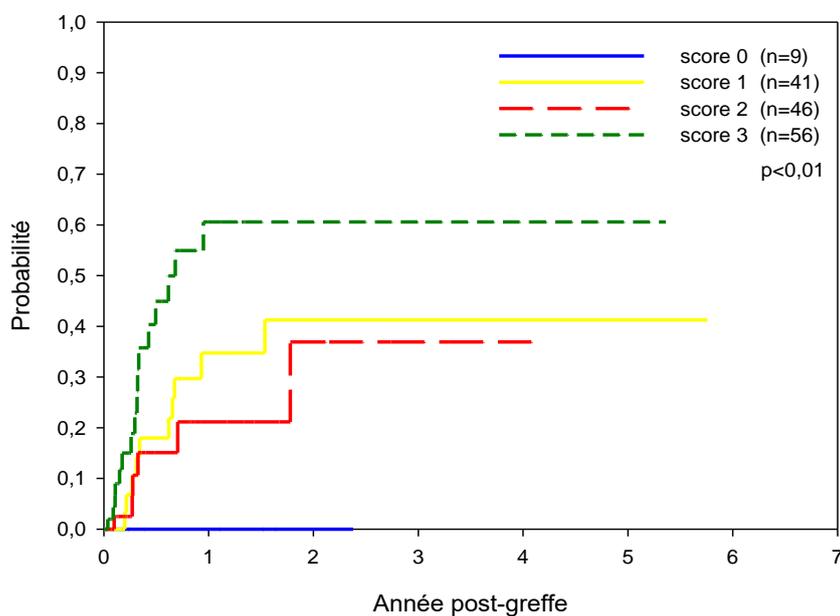
Le risque de progression de la maladie chez les patients greffés à partir d'un donneur non apparenté est de 34% (23-44%) à un an et de 44% (31-57%) à 5 ans. La courbe du risque cumulé par année est représentée à la Figure 6.43. Elle montre que le risque de progression ne s'accroît plus après deux ans.

Figure 6.43. Greffes non apparentées après 1995 :  
progression de la maladie  
N=152



La Figure 6.44. montre que le risque de progression est principalement présent chez les patients avec un score 3 de la maladie.

Figure 6.44. Greffes non apparentées après 1995 :  
progression de la maladie, par score de gravité  
de la maladie



Ainsi le risque de progression de la maladie est de 61% (40-81%) à 1 et 5 ans pour les greffes avec un score 3. Aucune progression n'a été observée chez 9 patients avec un score de 0, tandis que le risque est identique chez les patients avec un score égal à 1 (21% [4-38%] à 1 an et 41% [20-62%] à 5 ans) que chez les patients avec un score égal à 2 (21% [4-38%] à 1 an et 37% [6-68%] à 5 ans).

L'analyse des variables associées au risque de progression par un modèle de Cox (Tableau 6.70.) confirme qu'un score élevé de gravité de la maladie est à mettre en relation avec un risque supérieur de progression après la greffe (RR de 2,91, IC95 : 1,49-5,69). Il s'agit d'ailleurs de la seule variable associée de façon statistiquement significative à ce risque dans un modèle multivarié.

Tableau 6.70. Greffes non apparentées après 1995 : variables associées au risque de progression de la maladie

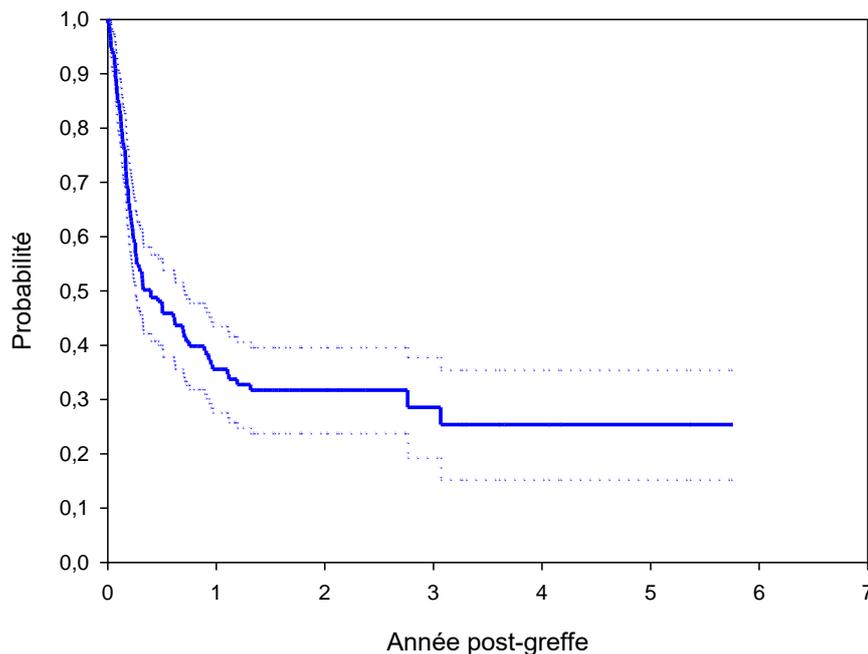
Variable	Sujets	Progres- sion	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	9	0	Réf.			} Réf.		
score 1	41	10	1,21	0,42-3,49	0,72			
score 2	47	7	1,68	0,60-4,80	0,32			
score 3	58	18	2,85	1,03-7,88	<0,01		2,91	1,49-5,69

Contrairement au modèle établi pour le risque de survie sans progression, la présence d'une GVH aiguë modérée n'est pas associée au risque de progression, ce qui suggère que cette variable est principalement associée au risque de survie.

#### 4. Survie globale (SUR)

La probabilité de survie globale est de 0,36 (0,28-0,44) à 1 an et de 0,25 (0,15-0,35) à 5 ans (Figure 6.45.).

Figure 6.45. Greffes non apparentées après 1995 :  
survie globale  
N=155



La survie en fonction du score de la maladie montre un effet prononcé du score 3, avec des probabilités de survie de 0,19 (0,09-0,30) à 1 an et de 0,09 (0,00-0,19) à 5 ans, avec seulement moins de 10% des patients survivant après 5 ans (Figure 6.47.). Les valeurs de survie pour les autres scores sont beaucoup plus élevées : 0,55 (0,23-0,88) à 1 et 5 ans pour le score 0, 0,49 (0,33-0,66) et 0,37 (0,16-0,57) à 1 et 5 ans pour le score 1, et 0,45 (0,30-0,60) et 0,40 (0,25-0,56) à 1 et 5 ans pour le score 2.

Cet effet marqué du score 3 apparaît dans l'analyse des variables associées au risque de survie globale dans le modèle de Cox (Tableau 6.71.).

Tableau 6.71. Greffes non apparentées après 1995 : variables associées au risque de survie globale

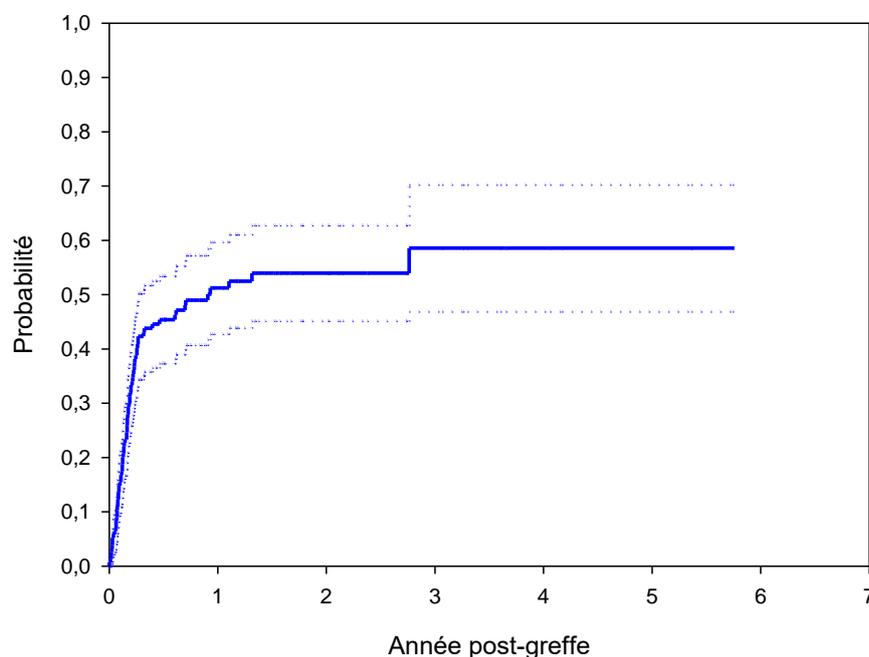
Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>GVH aiguë</b>								
modérée	48	22	0,43	0,26-0,73	<0,01	} Réf.	0,26-0,69	<0,01
absente	68	46	Réf.					
sévère	39	33	1,12	0,72-1,76	0,62			
<b>Score de maladie et statut pré-greffe</b>								
score 0	9	4	Réf.			} Réf.	1,43-3,12	<0,01
score 1	41	21	1,00	0,34-2,91	0,99			
score 2	47	26	1,31	0,46-3,76	0,62			
score 3	58	50	2,46	0,89-6,81	0,08	2,11		

Comme pour le modèle du risque pour la survie sans progression de la maladie, une GVH aiguë modérée est associée à un moindre risque de décès.

### 5. Mortalité liée au traitement (TRM)

La mortalité liée au traitement est largement supérieure dans ce sous-groupe de patients ayant reçu une allogreffe non apparentée que dans d'autres analyses, avec une probabilité de décès lié au traitement de 0,51 (0,43-0,60) à 1 an et de 0,59 (0,47-0,70) à 5 ans. La figure 6.46. montre que cette probabilité ne change pratiquement plus après 1,5 an, avec une valeur de 54%.

Figure 6.46. Greffes non apparentées après 1995 : mortalité liée au traitement  
N=155



Contrairement aux autres paramètres, la mortalité liée au traitement se modifie peu en fonction du score de la maladie, puisque les probabilités à 1 an et 5 ans sont de 0,44 (0,12-0,77) pour le score 0, de 0,40 (0,24-0,56) pour le score 1, de 0,52 (0,37-0,67) et 0,57 (0,40-0,73) pour le score 2 et de 0,60 (0,46-0,75) et 0,76 (0,55-0,98) pour le score 3 (Figure 6.47.). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre ces courbes de survie ( $p=0,09$ ). Ceci est également confirmé par les résultats du modèle de Cox (Tableau 6.72), puisque le score de la maladie n'est pas inclus parmi les variables reprises dans le modèle multivarié final. D'autres variables manifestent une association statistiquement significative : une deuxième greffe ou plus (RR=2,13), une GVH aiguë modérée (RR de 0,40).

Figure 6.47. Greffes non apparentées après 1995 :  
probabilité de décès lié au traitement,  
par score de gravité de la maladie

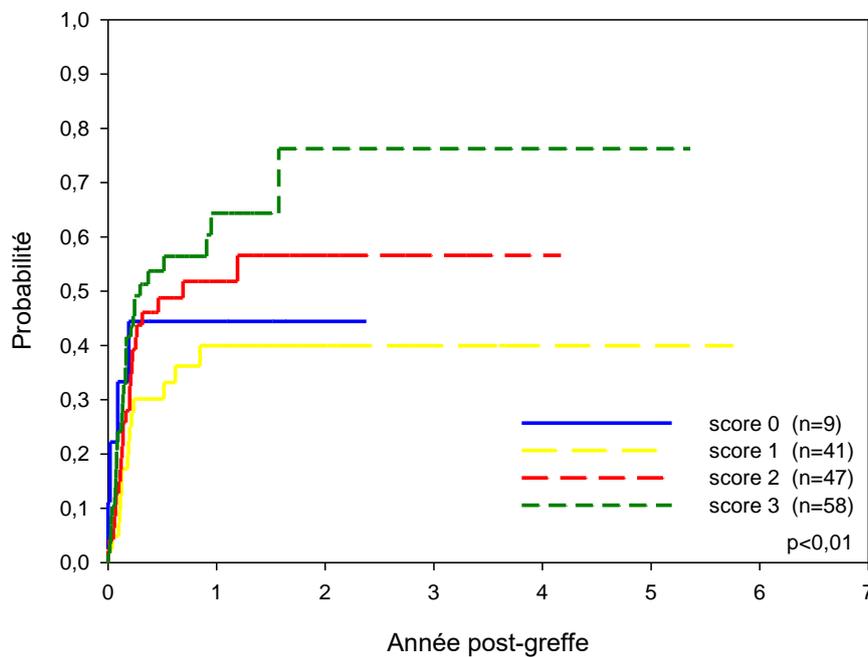


Tableau 6.72. Greffes non apparentées après 1995 : variables associées au risque de décès lié au traitement

Variable	Sujets	Décès	Analyse univariée (non ajustée)			Analyse multivariée (ajustée)		
	N	N	RR	IC95%	p	RR	IC95%	p
<b>Séquence de la greffe</b>								
1 <sup>ère</sup> greffe ou 2 <sup>ème</sup> greffe par protocole	129	59	Réf.			Réf.		
≥2 greffes, sauf protocole	26	18	2,20	1,29-3,84	<0,01	2,13	1,25-3,63	<0,01
<b>GVH aiguë</b>								
modérée	48	15	0,41	0,23-0,76	<0,01	0,40	0,23-0,71	<0,01
absente	68	35	Réf.			} Réf.		
sévère	39	27	1,15	0,69-1,90	0,59			

## 6. Analyse des causes de décès

Le tableau 6.73. montre les causes de décès principales et contributives pour la période 1996-1999.

Tableau 6.73. Distribution des causes de décès principales et contributives parmi les greffes non apparentées réalisées de 1996 à 1999 (un décès peut avoir plusieurs causes contributives mais une seule cause principale)

	Cause principale	Cause contributive
	N	N
<b>Persistance ou rechute</b>	25	
<b>Nouvelle néoplasie</b>	1	
<b>GVH aiguë</b>	17	3
<b>GVH chronique</b>	4	1
<b>GVH et pneumopathie interstitielle</b>	2	5
<b>Pneumopathie interstitielle</b>	5	4
<b>Autre pneumonie</b>	2	3
<b>Infection bactérienne</b>	5	3
<b>Infection virale</b>		1
<b>Infection mycotique</b>	2	5
<b>Infection parasitaire</b>	1	
<b>Infection non classée</b>	17	11
<b>ARDS</b>	3	7
<b>Non prise ou rejet de greffe</b>	0	1
<b>Défaillance d'un organe</b>	7	21
<b>VOD</b>	6	4
<b>Hémorragie</b>	4	10
<b>Toxicité médicamenteuse</b>	1	1
<b>Autre</b>		1
<b>TOTAL</b>	<b>102</b>	<b>81</b>

Parmi les causes principales de décès, 25 (24,5%) sont une persistance ou une rechute de la maladie, 25 sont une infection, dont 17 sont une infection non classée, et 17 (16,7%) sont une GVH aiguë. Cette distribution est comparable à celle observée pour la période 1988-1995. La majorité des causes contributives sont la défaillance d'un organe (21), une infection (20) et une hémorragie (10).

#### VI.C.4. Discussion sur les greffes non apparentées

Pour les greffes non apparentées, l'analyse de Kaplan-Meier ne montre pas d'amélioration importante des résultats de la survie pour la période après 1995 (0,36 à 1 an et 0,25 à 5 ans) par rapport à la période d'avant 1995 (0,34 à 1 an et 0,17 à 5 ans), malgré l'amélioration des techniques utilisées. Les causes doivent en être recherchées. Par rapport à la période de 1988 à 1995, on observe à partir de 1996 un plus grand nombre de 2ème ou 3ème greffe pour rechute ou non prise ( $p=0.0097$ ), un plus grand nombre de greffes à mauvais score témoignant d'une maladie plus avancée au moment de la greffe ( $p=0.0652$ ), un plus grand nombre de greffes à partir de PBSC et de sang de cordon ( $p<0.0001$ ) et moins de TBI ( $p=0.0184$ ).

Par contre, l'effet «centre» identifié lors de l'analyse des données portant sur les greffes réalisées entre 1988 et 1995 est retrouvé ici, puisque le risque de décès est diminué d'environ 20% dans les centres de grande taille par rapport à celui retrouvé dans les petits centres. Toutefois, la différence entre les types de centre n'apparaît pas de façon statistiquement significative contrairement à la période précédente pour laquelle une valeur  $p$  de 0,0316 a été rapportée (Dresse et coll. 1999). Il faut noter ici que, durant la deuxième période, les greffes dont le score de gravité est élevé, et qui sont donc à plus haut risque de décès, sont un peu plus fréquemment réalisées dans les centres ayant réalisé un grand nombre de greffes que dans les petits centres : 55% des greffes de score 2 ou 3 et 42% des greffes de score 0 ou 1 ont été réalisées dans les grands centres. Cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0.138$ ). Il faut remarquer que les centres classés comme grands et petits ne sont pas superposables dans les 2 périodes.

Dans les deux périodes, on observe une augmentation du risque de décès en présence d'un score plus élevé de la maladie et une diminution de ce risque en présence d'une GVH aiguë modérée. Les autres variables n'apportent pas d'éléments prédictifs pour la mortalité des allogreffes non apparentées réalisées entre 1996 et 1999. C'était également le cas pour les greffes réalisées durant la période précédente. L'analyse pour la présence d'un mismatch majeur n'a pas été effectuée vu le petit nombre de greffes présentant cette caractéristique ( $n=7$ ).

## VII. CONCLUSIONS

Ce travail a étudié 4.391 greffes réalisées en Belgique de 1988 à 1999. Il présente un panorama très large des caractéristiques et des résultats des greffes de cellules hématopoïétiques en Belgique. Il en examine l'issue en termes de survie sans progression de la maladie, de survie globale, de progression de la maladie ou de rechute et de mortalité liée à la transplantation. Il identifie les facteurs de risque pouvant expliquer la survenue de ces événements, dans la totalité de la population ou dans des sous-groupes de greffes définis, notamment, par le type de greffe, autogreffe et allogreffe, et par chacune des indications de la greffe.

Les résultats présentés dans ce travail ont d'abord une *valeur descriptive*, puisqu'ils fournissent un état de la situation sur le plan de la pratique de la transplantation des greffes de cellules hématopoïétiques jusqu'en 1999. Nous pensons que cette image est complète et exacte. Comme nous l'avons montré, la base de données comporte un faible pourcentage de données manquantes et, en outre, le nombre de greffes enregistrées est comparable à celui du registre de l'EBMT et de la base de données de l'INAMI. Nous pouvons donc affirmer que les résultats présentés sont bien représentatifs de la situation belge durant la période étudiée.

Ce travail a également une *valeur analytique*, puisque les variables associées aux risques de décès et de progression de la maladie ou de rechute ont été examinées, dans la population totale ou dans des sous-groupes de cette population. On a pu remarquer que de nombreux facteurs de risque correspondent à ceux déjà décrits dans la littérature scientifique. Toutefois, notre travail a mis en valeur le rôle de la taille des centres, les grands centres dont l'expérience est plus importante étant associés à un risque moindre de mortalité et/ou de progression dans certaines analyses, notamment pour les allogreffes mais aussi parfois pour les autogreffes, en particulier pour les allogreffes réalisées pour les leucémies myéloïdes chroniques

La base de données que nous avons constituée est unique en Belgique, et jamais auparavant une évaluation aussi exhaustive n'avait été effectuée concernant les greffes de cellules hématopoïétiques. Elle pourrait jouer un rôle important à plusieurs niveaux : la santé publique, la démarche thérapeutique du clinicien et l'évaluation des coûts pour le système de santé.

*Sur le plan de la santé publique*, le nombre de transplantations de cellules hématopoïétiques a augmenté constamment de 1988 à 1998. Il était de 659 greffes en 1998 et a ensuite diminué à 563 greffes en 1999. Les données disponibles à l'INAMI indiquent que le nombre de greffes s'est ensuite stabilisé aux environs de 600 greffes effectuées par an entre 2000 et 2003. Les greffes de cellules hématopoïétiques concernent donc une fraction non négligeable des patients atteints de cancers. D'après les données du Registre National du Cancer, 2.895 nouveaux diagnostics de tumeurs du tissu lymphoïde ou hématopoïétique (codes C81 à C96) ont été posés en Belgique en 1998 (159 chez des enfants et jeunes adultes âgés de 0 à 19 ans et 2.736 chez des personnes âgées de 20 ans ou plus). Si l'on estime que les greffes de cellules hématopoïétiques sont réalisées en moyenne environ 1 an après le diagnostic (dans nos données, le délai médian est de 287 jours pour les enfants et de 327 jours pour les adultes), ces tumeurs ont donné lieu à 468 greffes en 1999 (30 chez les enfants et 438 chez les adultes). On peut donc calculer qu'environ 16,2% de la population totale, 16,0% des adultes et 18,9% des enfants atteints d'une tumeur du tissu lymphoïde ou hématopoïétique sont traités par une greffe de cellules hématopoïétiques (en réalité, le pourcentage des adultes est légèrement surestimé et celui des enfants est sous-estimé, puisque, faute de données plus détaillées, les tumeurs survenues chez les jeunes adultes de 18 et 19 ans ont été attribuées au groupe des enfants). On peut donc en conclure qu'environ un enfant sur 5 et un adulte sur 8 atteints de ce type de cancers subira une greffe de cellules hématopoïétiques. On ne peut donc pas négliger cette approche thérapeutique. Dans la mesure où elle est utilisée de plus en plus fréquemment pour d'autres types de pathologie et à un âge de plus en plus avancé, on peut s'attendre à ce que la greffe de cellules hématopoïétiques devienne dans les années à venir une approche thérapeutique largement utilisée par les cliniciens spécialisés. Dans ce contexte, la base de données que nous avons constituée fournit un cadre de référence pour une évaluation ultérieure de nouvelles procédures et modalités d'utilisation de la greffe de cellules hématopoïétiques, tant sur le plan de son efficacité en termes de survie et de survie sans progression de la maladie, que sur celui de la mortalité liée au traitement. L'établissement d'un registre permanent serait un outil d'évaluation indispensable à l'identification de techniques plus efficaces et à leur promotion. Un tel registre concourrait aussi à uniformiser l'utilisation de pratiques de qualité et à apprécier les bénéfices à long terme de nouvelles modalités thérapeutiques.

*Sur le plan de la démarche thérapeutique*, nous avons identifié des facteurs de risque de mortalité et de progression de la maladie, globalement et dans différents sous-groupes définis par le type de greffes, la source du greffon, l'origine du donneur, l'âge du patient et les indications des greffes. Les caractéristiques des greffes ont été examinées et les

données disponibles pourront déboucher sur un grand nombre d'analyses complémentaires. Pour le clinicien, une telle base de données peut être utile à deux niveaux. Premièrement, il peut comparer ses propres résultats, et ceux de son hôpital, à ceux observés pour l'ensemble des greffes réalisées en Belgique, en tenant compte des caractéristiques des patients greffés, de la présence de facteurs de risque de survenue de l'événement étudié, tel que le décès ou la progression de la maladie, et de la durée de suivi. Il peut ainsi mesurer les écarts éventuels, chercher les causes des différences observées et, si nécessaire, identifier des moyens en vue d'améliorer sa pratique. Délibérément, nous n'avons pas effectué d'analyses détaillées pour chacun des centres concernés, car, outre le fait qu'il ne s'agissait pas d'un objectif du travail, l'interprétation correcte de tels résultats aurait nécessité l'examen de caractéristiques particulières des patients traités et des greffes effectuées dans ces centres, notamment le score de gravité de la maladie. Toutefois, les responsables de chacun des centres devraient pouvoir accéder à la base de données pour comparer leurs propres résultats à ceux de l'ensemble des autres centres. En cas de résultats défavorables pour l'une des comparaisons effectuées, l'origine de ces différences pourrait être recherchée, que ce soit le profil de la population ou la pratique médicale. L'enregistrement prospectif et continu des greffes réalisées en Belgique pourrait fournir rapidement ce type d'information et contribuer à l'uniformisation des critères de qualité parmi les centres effectuant des greffes. Les acteurs du monde médical pourraient de la sorte garantir aux patients la qualité maximale des soins proposés. Deuxièmement, une base de données détaillées sur les greffes de cellules hématopoïétiques peut servir au clinicien comme source d'informations concernant un grand nombre d'aspects relatifs aux greffes, et en particulier le pronostic vital ou la probabilité de rechute d'un patient greffé en fonction de caractéristiques démographiques (âge, sexe), de caractéristiques de la pathologie sous-jacente (indication, score de gravité) et des caractéristiques de la greffe effectuée (auto- ou allogreffe, source du donneur, origine du greffon, procédure, compatibilité HLA...). L'établissement d'un *registre prospectif* permettrait d'adapter les informations collectées en fonction des progrès techniques réalisés et de modifications de la pratique médicale.

*Sur le plan de l'évaluation économique*, selon les chiffres fournis par l'INAMI, la greffe de moelle (code 318043 de la nomenclature) a coûté 1.208.047,19 euros en 2003 pour 607 greffes, ce qui représente un coût moyen de 1990 euros par greffe. Il faut ajouter à ce coût de facturation de l'acte de greffe, les coûts fixes et autres coûts cachés (journée d'hospitalisation, médicaments, biologie clinique, imagerie médicale, honoraires divers) pris en charge à différents niveaux du système de santé et qui sont évalués pour une allogreffe non compliquée à 75.000 euros. A part l'indication pour le cancer du sein, qui a été progressivement abandonnée, les indications des greffes de cellules hématopoïétiques se

sont élargies au cours des années, expliquant ainsi un accroissement du nombre d'interventions effectuées et des montants totaux remboursés par l'INAMI. Nous manquons actuellement en Belgique d'outils permettant de mesurer l'efficacité de ces dépenses, c'est-à-dire le rapport entre les résultats en termes de survie et de stabilisation de la maladie et le montant des investissements effectués par le système de santé pour les obtenir. Puisque l'un des objectifs des systèmes de santé consiste en l'amélioration de cette efficacité, il serait nécessaire de pouvoir déterminer quelles sont les modalités thérapeutiques et les conditions qui permettent d'obtenir une efficacité maximale. Ceci ne peut se faire que si l'on dispose de données mises à jour, complètes et de bonne qualité permettant de mesurer la relation entre la pratique et les résultats obtenus. L'établissement d'un registre prospectif des greffes de cellules hématopoïétiques peut répondre à ce besoin. Il procurera aux autorités en charge de la santé un outil pour l'utilisation optimale des ressources et la planification des services de santé.

Il va sans dire que ce travail a requis beaucoup d'efforts, de temps et d'énergie pour le recueil, la vérification et la correction des données. Ceci s'explique principalement par la nature rétrospective de l'étude, puisque certaines données portent sur des greffes datant de plusieurs années, ce qui a nécessité la recherche d'informations dans des dossiers médicaux volumineux. Le fait que ce travail ait pu être mené à son terme malgré l'investissement imposé à tous les participants démontre, *a fortiori*, la faisabilité d'un registre national prospectif de greffes de cellules hématopoïétiques. En effet, beaucoup de difficultés rencontrées durant ce travail sont liées à son caractère rétrospectif plutôt qu'au sujet de l'étude. Le fait, par exemple, que 24 des 25 centres effectuant des greffes en Belgique aient participé à la collecte des données est remarquable. Chaque demande d'information a reçu une réponse, même si certaines données ont parfois été difficiles à obtenir. Beaucoup de ces difficultés pourraient être évitées lors d'un enregistrement prospectif, puisque les formulaires de collecte d'informations pourraient être remplis à partir de données directement disponibles. Un formulaire électronique accessible en ligne faciliterait l'entrée de données, l'identification des données manquantes et la vérification de la cohérence entre plusieurs variables.

Les besoins pour la réalisation d'un tel registre sont, en termes de personnel :

1. Un gestionnaire de base de données (Data Manager) (temps plein) pour servir de lien entre tous les centres participant au registre, organiser la récolte les données (via un formulaire «papier» ou un formulaire électronique), encoder les données si nécessaire et les vérifier, et gérer la base de données;
2. Un statisticien (mi-temps) pour réaliser les analyses statistiques;
3. Une secrétaire (mi-temps);
4. Un médecin compétent en transplantation qui supervise la pertinence des données récoltées et analysées.

Les missions de ce registre seraient de publier chaque année les résultats des greffes réalisées en Belgique. Il devra également assurer une rétro-information aux participants, en comparant par exemple leurs propres résultats avec ceux de tous les autres centres en fonction d'un certain nombre de critères pré-déterminés. Les modalités d'exploitation de la base de données devront être définies afin que le registre soit utilisé au maximum et qu'il soit considéré comme un service rendu aux participants, un élément indispensable pour assurer leur participation à long terme.

A l'instar de l'EBMT, des groupes de travail spécifiques (tel qu'un groupe pédiatrique) pourraient individualiser les résultats des greffes correspondantes réalisées en Belgique et être l'interlocuteur au niveau international.

Les sources de financement pour la réalisation de ce registre doivent être identifiées. Par rapport au coût annuel supporté par le système de santé pour le remboursement des greffes, le financement d'un registre ne représenterait qu'un faible investissement pour un apport considérable sur les plans de la santé publique, de la qualité des soins et de l'évaluation économique.

## LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

ABMTR *Newsletter* 2002; 9:1.

Akpek G, Lee SJ, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102:802-809.

Amadori S, Testi AM, et al. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and post remission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1993; 11:1046-1054.

Anderson JE, Anasetti C, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1996; 93:59-67.

Antoine C, Muller S, et al. Long-term survival and transplantation of haematopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003; 361(9357):553-560.

Appelbaum FR, Anderson J et al. Bone marrow transplantation for myelodysplasia in adults and children: When and who? *Leuk Res* 1998; 22:S35-S39.

Appelbaum FR, Hertzog GP, et al. Study of cell dose and storage time engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in a canine model. *Transplantation* 1978; 26:245-248.

Atkinson K. Bone marrow and blood stem cell transplantation. *Curr Top Pathol* 1999; 92: 107-136.

Bach FH, Albertini RJ, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;2:1364-1366.

Bacigalupo A, Oneto R, et al. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol* 2000; 103:19-25.

Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:191-195.

Baker KS, Gordon BG, et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1999; 17:825-831.

Balduzzi A, Gooley T et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995; 86:3247-3256.

Barge RM, Brouwer RE, et al. Comparison of allogeneic T cell-depleted peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation: effect of stem cell source on short- and long-term outcome. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:1053-1058.

Barker JN, Davies SM, et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001; 97:2957-2961.

Barnard DR, Kalousek DK, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic classification of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in childhood: A report from the Children's Cancer Group. *Leukemia* 1996; 10:5-12.

Barnes D, Loutit JF. Radiation recovery factor and preservation by the Polge Smith Parkes technique. *J Nat cancer Inst* 1955; 15:1901-1908.

Barnes DW, Corp MJ, et al. Treatment of murine leukemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J* 1956; 32:626-62.

Baron F, Beguin Y. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic HPC transplantation. *Transfusion* 2000; 40: 468-476.

Barrett AJ, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission. *New Engl J Med* 1994; 331:1253-1258.

Bearman SI, Mori M, et al. Comparison of morbidity and mortality after marrow transplantation from HLA-genotypically identical sibling and HLA-phenotypically identical unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13:31-35.

Beatty PG, Kollman C, et al. Unrelated-donor marrow transplants: the experience of the National Marrow Donor Program. *Clin Transplant* 1995; 271-277.

Benito AI, Diaz MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:675-690.

Bernaudin F, Souillet G, et al. Report of the French experience concerning 26 children transplanted for severe sickle cell disease. *Bone Marrow Transplantation* 1997(suppl 2): 112-115.

Beutler E, Blume KG, et al. Bone marrow transplantation as the treatment of choice for "good risk" adult patients with acute leukemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1979; 92:189-195.

Blume KG, Thomas ED. A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:1-12.

Bodmer JG, Marsh SG, et al. Nomenclature for factors of the HLA System. *Hum Immunol* 1999; 60:361-395.

Borgmann A, Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101:3835-3839.

Bortin M, Horowitz M et al. Progress report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10:113-122.

Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 1970; 9:571-587.

Boulad F, Steinherz P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission: a single-institution study. *J Clin Oncol* 1999;17:197-207.

Busca A, Amoroso A, et al. Recent advances in bone marrow transplantation from unrelated volunteer donors [abstract]. *Hematology* 1996; 1:3-17.

Carlens S, Ringden O, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 8: 755-761.

Casper J, Camitta B, et al. Unrelated bone marrow donor transplants for children with leukemia or myelodysplasia. *Blood* 1995; 85:2354-2363.

Castro-Malaspina H, Harris RE, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: Outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National marrow Donor Program. *Blood* 2002; 99:1943-1951.

Cavins JA, Scheer SC, et al. The recovery of lethally irradiated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved at -80 C. *Blood* 1964; 23: 38-42.

Champlin RE, Schmitz N, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2000; 95:3702-3709.

Chown SR, Marks DI, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation in children and young adults with acute myeloid leukemia in remission. *Br J Haematol* 1997; 99:36-40.

Cooper MD, Perey DY, et al. The two component concept of the lymphoid system. In: Bergsma D, Good RA, eds. Immunologic deficiency disease in man. Philadelphia: Lea and Febiger, 1968; 175-197.

Couban S, Simpson DR, et al. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002; 100:1525-1531.

Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem Cells* 2001; 19:108-117.

Cwynarski K, Roberts I, et al Paediatric and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003; 102:1224-1231.

Damiani D, Fanin R, et al. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood*.1997; 90: 36-42.

Dausset J. Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol* 1958; 20:156-166.

Davies SM, Shu XO, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation: influence of HLA and B incompatibility on outcome. *Blood* 1995; 86:1636-1642.

Davies SM, Wagner JE, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for hematological malignancies: current status. *Leuk Lymphoma* 1996; 23:221-226.

Davies SM, Wagner JR, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15:557-565.

De Koning J, van Bekkum DW, et al. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969 1:1223-1227.

Deeg HJ, Seidel K et al. Marrow transplantation from unrelated donors for patients with severe aplastic anemia who have failed immunosuppressive therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5:243-252.

Deeg HJ, Amylon MD, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:208-215.

Deeg HJ, Storer B, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100:1201-1207.

Dicke KA, Jagannath S, et al. The role of autologous bone-marrow transplantation in acute leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 511:468-472.

Dini G, Rondelli R, et al. Unrelated-donor bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in children: experience of eight European Countries: the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1996; 2:80-85.

Dini G, Lanino E, et al. Unrelated donor marrow transplantation: initial experience of the Italian bone marrow transplant group (GITMO). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:55-62.

Dini G. The 4<sup>th</sup> Paediatric EBMT WP Meeting. Future and perspectives: where the Paediatric Diseases Working Party is going. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30, suppl 1:S47-S53.

Dini G. Unrelated donor marrow transplantation in childhood: a report from the Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) and the Gruppo Italiano per il Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2002; 87(8 Suppl) 51-57.

Dini G, Miano M, et al. HSCT activity in childhood: A report from the PDS WP. The 5<sup>th</sup> Meeting of the EBMT Working Party Paediatric Diseases: 18-20 June 2004.

Dopfer R, Henze G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. *Blood* 1991; 78:2780-2784.

Dresse MF, Boogaerts M, et al. The Belgian experience in unrelated donor bone marrow transplantation: identification of center experience as an important prognostic factor. *Haematologica* 1999; 84:637-642.

Drucker BJ, Tamura S et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2:561-566.

Druker BJ, Talpaz M, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-1037.

Fauser AA, Basara N, et al.. A comparative study of peripheral blood stem cell vs bone marrow transplantation from unrelated donors (MUD): a single center study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 Suppl 2:S27-S31.

Feinstein L, Sandmaier B, et al. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Replacing high-dose cytotoxic therapy by the graft-versus-tumor effect. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 938:328-337.

Filipovich AH, Shapiro RS, et al. Unrelated donor marrow transplantation for correction of lethal congenital immunodeficiencies. *Blood* 1992; 80:270-276.

Fischer A, Hacein-Bey S, et al. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:615-621.

Ford CE, Hamerton JL, et al. Cytological identification of radiation –chimaeras. *Nature* 1956; 177:452-454.

Frankovich J, Donaldson SS et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: Atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:49-57.

Frassoni F, Labopin M. et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time – a report of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:13-18.

Frassoni F, Labopin M et al. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Lancet* 2000; 355: 1393-1398.

Gale RP, Horowitz MM, et al. Impact of cytogenetic abnormalities on outcome of bone marrow transplantation in acute myelogenous leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:203-208.

Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia: the German CML Study Group. *Blood* 1998; 91:1810-1819.

Gamis AS, Haake R, et al. Unrelated-donor bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in children. *J Clin Oncol* 1993; 11:834-838.

Gatti RA, Meuwissen HJ, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2:1366-1369.

Giardini C, Galimberti M et al. Bone marrow transplantation in sickle cell disorders in Pesaro. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 19 (suppl 2):106-109.

Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for beta-thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1059-1064.

Giralt S, Estey E, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89:4531-4536.

Gluckman E, Broxmeyer HA, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321:1174-1178.

Gluckman E, Auerbach AD, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 1995; 86:2856-2862.

Glucksberg H, Storb R, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18:295-304.

Goldman JM, Apperley JF, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:202-207.

Good RA, Dalmaso AP, et al. The role of thymus in development of immunological capacity in rabbits and mice. *J Exp Med* 1962; 116:773-796.

Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962; 19:702-714.

Gorin NC, Najman A, et al. Autologous bone-marrow transplantation in acute myelocytic leukemia. *Lancet* 1977; 1:1050.

Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1998; 92:1073-1090.

Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukaemia. *Stem Cells* 2002; 20:3-10.

Gratwohl A, Hermans JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood and marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-1092.

Gratwohl A, Baldomero H, et al. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:813-831.

Gratwohl A, Passweg J et al. Economics, healthcare systems and utilisation systems and utilisation of hematopoietic stem cell transplant in Europe. *Br J Haematol* 2002; 117:451-468.

Gratwohl A, Baldomero H et al. Hematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in Europe. *Leukemia* 2003; 17:941-959.

Gratwohl A. Overview of transplantation activity in Europe. *Hematology Journal* 2004; 5:S29-S33.

Gratwohl A, Baldomero H et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Annals of Oncology* 2004; 15:653-660.

Grimwade D, Walker H, et al. For the Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 trial. *Blood* 1998; 92:2322-2333.

Hall JG, Martin PL, et al. Unrelated umbilical cord blood transplantation for an infant with beta-thalassemia major. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 6:382-385.

Hansen J, Mickelson E, et al. Marrow transplants from unrelated donors. *Clin Transpl* 1995; 279-289.

Hansen JA, Gooley TA, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338:962-968.

Harris NL, Jaffe ES, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues; Report of the clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999; 10:1419-1432.

Hasle H, Niemeyer C. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003; 17:277-282.

Hickman RO, Buckner CD, et al. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstetric* 1979; 148:871-875.

Hongeng S, Krance RA, et al. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated-donor marrow in children with leukaemia. *Lancet* 1997; 350:767-771.

Horowitz M, Rowlings P et al. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 Suppl 3:S5-6

Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia (Review). *Semin Hematol* 2000; 37:30-42.

Houtenbos I, Bracho F, et al. Autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia : a novel combined approach consisting of ex vivo marrow purging, modulation of multi-drug resistance, induction of autograft vs. leukemia effect, and post-transplant immuno-and chemotherapy (PTIC). *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:145-153.

Hows J, Bradley BA, et al. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:371-380.

Hows J, Bradley BA, et al. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation. The International Marrow Unrelated Search and Transplant (IMUST) Study. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:371-380.

Huntly BJ, Franklin IM, et al. Unrelated bone-marrow transplantation in adults. *Blood Rev* 1996; 10:220-230.

Jassak PF, Riley MB. Autologous stem cell transplant: an overview. *Cancer Pract* 1994; 2:141-145.

Kantarjian HM, O'Brien SG, et al. Treatment of myelogenous leukemia: current status and investigational options. *Blood* 1996; 87:3069-3081.

Kato S, Yabe H, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation of CD34+ selected cells from an HLA haplo-identical related donor. A long-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1281-1290.

Keating MJ. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988; 2:403-412.

Kernan NA, Bartsch G, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993; 328:593-602.

Kernan NA, Bartsch G, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor program [see comments]. *N Engl J Med* 1993; 328:593-602.

Kojima S, Matsuyama T, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002; 100:799-803.

Kolb HJ, Mittermuller J, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76:2462-2465.

Kollman C, Abella E, et al. Assessment of optimal size and composition of the U.S. National Registry of hematopoietic stem cell donors. *Transplantation* 2004; 78:89-95.

Korbling M, Fliedner TM. The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:675-678.

La Nasa G, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Haematologica* 2002; 87(8 Suppl):58-61.

Ladenstein R, Pearce R, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: A report from the European Lymphoma Bone Marrow Registry. *Blood* 1997; 90:2921-2930.

Ladenstein R. EBMT Report 2003: Paediatric Diseases Working Party Solid Tumours.

Lannone R, Casella JF, et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003; 9:519-528.

Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002; 100:406-414.

Lee SJ, Vogelsang G, et al. A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8:32-39.

Lennard AL, Jackson GH. Stem cell transplantation. *BMJ* 2000; 231:433-437.

- Locatelli F, Zecca M, et al. Role of allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of myelodysplastic syndromes in childhood. The European Working Group on Childhood Myelodysplastic Syndrome (EWOG-MDS) and the Austria-Germany-Italy (AGI) Bone Marrow Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 63-68.
- Locatelli F, Stefano PD. New insights into hematopoietic stem cell transplantation for patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 2004; 125:3-11.
- Lochte HL Jr, Levy AS, et al. Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethal irradiated mice by early administration of methotrexate. *Nature* 1962; 196:1110-1111.
- Lowenberg B, Downing JR, et al. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-1062.
- Lucarelli G, Galimberti M, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990; 322:417-421.
- Lucarelli G, Clift RA, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood* 1996; 87:2082-2088.
- Lucarelli G, Andreani M, et al. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev* 2002; 16:81-85.
- Madrigal JA, Scott I, et al. Factors influencing the outcome of bone marrow transplants using unrelated donors. *Immunol Rev* 1997; 157:153-166.
- Mahmoud H, Fahmy O, et al. Peripheral blood vs bone marrow as a source for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:355-358.
- Margolis D, Camitta B, et al. Unrelated donor marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 1996; 94:65-72.
- Marmont AM, Horowitz MM, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991; 78:2120-2130.
- Martinez-Climent JA, Lane NJ, et al. Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia* 1995; 9:95-101.
- Martino R, Romero P, et al. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:283-287.
- Matthay K, Villablanca J, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *New Engl J Med* 1999; 341:1165-1173.
- McGlave PB, Shu XO, et al. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years experience of the national marrow donor program. *Blood* 2000; 95:2219-2225.

Mesnil F, Jouet J-P, et al. Evaluation of centre and period effects in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in France. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 34: 645-651.

Millot F, Esperou H et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in childhood: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 993-996.

Morton AJ, Gooley TA, et al. Association between pretransplant interferon-alpha and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1998; 92:394-401.

Nademanee A, Schmidt GM, et al. The outcome of matched unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using molecular typing for donor selection and graft-versus-host disease prophylaxis regimen of cyclosporine, methotrexate, and prednisone. *Blood* 1995; 86:1228-1234.

Nagler A, Brautbar C, et al. Bone marrow transplantation using unrelated and family related donors: the impact of HLA-disparity. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:891-897.

Novitzky N: Myelodysplastic syndromes in children. A critical review of the clinical manifestations and management. *Am J Hematol* 2000; 63:212-222.

Oakhill A, Pamphilon DH, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. *Br J Haematol* 1996; 94:574-578.

Parkin D, Kramarova E, et al. International Incidence of Childhood Cancer, Vol II Lyon, IARC Scientific Publication n°144, 1998.

Passweg JR, Socié G, et al. Bone marrow transplant for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 1997; 90:858-864.

Passweg J, Walker I, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukemia (CML) receiving allogeneic stem cell transplants. *Br J Hematol* 2004; 125:613-620.

Patte C, Auperin A, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB 89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97:3370-3379.

Petersdorf EW, Smith AG, et al. The role of HLA-DPB1 disparity in the development of acute graft-versus-host disease following unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1993; 81:1923-1932.

Petersdorf EW, Longton GM, et al. The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 1995; 85:1606-1613.

Petersdorf EW, Longton GM, et al. Association of HLA-disparity with graft failure after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 1997; 89:1818-1823.

Petersdorf EW, Gooley TA et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. *Blood* 1998; 92:3515-3520.

Philip T, Guglielmi C, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545.

Popplewell LL, Forman SJ. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:277-284.

Prentice HG, Blacklock HA, et al. Depletion of T lymphocytes in donor marrow prevents significant graft-versus-host disease in matched allogeneic leukaemic marrow transplant recipients. *Lancet* 1984; 1:472-476.

Ravindranath Y, Yeager AM, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334:1428-1434.

Reiter A, Schrappe M, et al: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94:3294-3306.

Richman CM, Weiner RS, et al. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 1976; 47:1031-1039.

Ringden O, Remberger M, et al. Similar incidence of graft-versus-host disease using HLA-A, -B and -DR identical unrelated bone marrow donors as with HLA- identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:619-625.

Ringden O, Remberger M et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: comparison with marrow transplantation. *Blood* 1999; 94:455-464.

Rivella S, May C, et al. A novel murine model of Cooley anemia and its rescue by lentiviral-mediated human beta-globin gene transfer. *Blood* 2003; 101:2932-2939.

Saarinen UM, Mellander L, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: a retrospective case-control study in the Nordic countries. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Bone Marrow Transplant* 1996; 3:357-363.

Saarinen-Pihkala UM. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J Clin Oncol* 2001; 19:3406-3414.

Santos GW, Owens AH. Allogenic marrow transplants in cyclophosphamide treated mice. *Transplant Proc* 1969; 1:44-46.

Santos GW. Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (CY) for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 Suppl 1:236-239.

Sasazuki T, Juji T, et al. Effect of matching of class 1 HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from unrelated donor. *N Engl J Med* 1998; 339:1177-1185.

Schmidt GM, Horak DA, et al. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1005-1011.

Schmitz N, Linch DC, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996; 347:353-357.

Schmitz N, Beksac M, et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 2002; 100:761-767.

Schroeder H, Gustafsson G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 1999; 6:555-560.

Shulman HM, Sullivan KM, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69:204-217.

Sierra J, Radich J, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90:1410-1414.

Sierra J, Storer B, et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood* 1997; 89:4226-4235.

Sierra J, Storer B, et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:397-404.

Silver RT, Woolf SH, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94:1517-1536.

Slavin S. Immunotherapy of cancer with alloreactive lymphocytes. *Lancet Oncol* 2001; 2:491-498.

Spieser DE, Tiercy JM, et al. High resolution HLA matching associated with decreased mortality after unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87:4455-4462.

Stevens RF, Hann IM, et al. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10 th AML trial. *Br J Haematol* 1998; 101:30-40.

Storb R, Deeg HJ, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:729-735.

Storb R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—yesterday, today, and tomorrow. *Exp Hematol* 2003; 31:1-10.

Szydlo R, Goldman JM, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997; 15:1767-1777.

Tan PH, Hwang WY, et al. Unrelated peripheral and cord blood hematopoietic stem cell transplants for thalassemia major. *Am J Hematol* 2004; 75:209-212.

Thomas ED, Lochte HL, et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest* 1959; 38:1709-1716.

Thomas ED, Storb R, et al. Bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1975; 292:832-843.

Thomas ED, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1979; 301:597-599.

Thomas E.D., Blume K.G. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 341-346.

Uderzo C, Valsecchi MG, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-years experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13:352-358.

Uderzo C, Valsecchi MG, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in high risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first remission. Associazione Italiana de Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Ossea (GITMO). *Br J Haematol* 1997; 96:387-394.

Urbano-Ispizua A, Schmitz N, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practise in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:639-646.

van Bekkum DW, Vos O, et al. Homografts and heterografts of hemopoietic tissue in mice. *Rev Hematol* 1956; 11:477-485.

van Bekkum DW, de Vries MJ. Radiation chimaeras. Radiobiological Institute of the Organisation for Health Research TNO, Rijswijk Z.H. Netherlands. New York: Academic Press, 1967.

Verdeguer A, Pardo N, et al. Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children. Spanish group for BMT in children (GETMON), Spain. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:31-34.

Vermeylen C. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22:1-6.

Vicent MG, Madero L, et al. Matched-pair analysis comparing allogeneic PBPCT and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:9-13.

Vigorito AC, Azevedo WM, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:1145-1151.

Walters M, Patience M. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335:369-376.

Walters MC, Storb R, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood* 2000; 95:1918-1924.

Weeler KA, Richard SM, et al. Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood* 2000; 96:2412-2418.

Weisdorf D, Billett A, et al. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90:2962-2968.

Weisdorf DJ, Hurd D, et al. Prospective grading of graft-versus-host disease after unrelated donor marrow transplantation: a grading algorithm versus blinded expert panel review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9:512-518.

Wheatley K, Burnett AK, et al. For the United Kingdom Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML10 trial. *Br J Haematol* 1999; 107:69-79.

Williams CD, Goldstone AH, et al. Autologous bone marrow transplantation for pediatric Hodgkin's disease; A case-matched comparison with adult patients by the European Bone Marrow Transplant Group Lymphoma Registry *J Clin Oncol* 1993; 11:2243-2249.

Woods WG, Neudorf S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukaemia in remission. *Blood* 2001; 97:56-62.

Zecca M, Prete A, et al. Chronic graft-versus-host disease in children, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002; 100:1192-1200.

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AA** : anémie aplastique
- ABMT** : autogreffe de moelle
- ABMTR** : Autologous and Blood Marrow Transplant Registry
- AIEOP** : Associazione Italiana Ematologica ed Oncologia Pediatrica
- ALLOBMT** : allogreffe de moelle
- aGVH** : maladie aiguë du greffon contre l'hôte
- AR** : anémie réfractaire
- ARDS** : syndrome de détresse respiratoire aigu
- AREB** : anémie réfractaire avec excès de blastes
- AREBT** : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
- ARS** : anémie réfractaire sidéroblastique en anneau
- ASBMT** : American Society for Blood and Marrow Transplant
- ASH** : American Society of Hematology
- ATG** : sérum anti-lymphocytaire
- AUTOIMM** : maladie autoimmune
- BFM** : Berlin-Frankfurt-Munster
- BMDW** : Bone Marrow Donors Worldwide
- BMT** : greffe de moelle
- BSPHO** : Société Belge d'Hémo-Oncologie Pédiatrique
- BU/CY** : Busulfan/Cyclophosphamide
- CALLA** : antigène commun des leucémies lymphoblastiques aiguës
- CCSG** : Children's Cancer Study Group
- CD** : cluster of differentiation nomenclature
- cGVH** : maladie chronique du greffon contre l'hôte
- CGY** : centigray
- CP** : phase chronique
- CR** : rémission complète
- CR1** : 1<sup>ère</sup> rémission complète
- CR2** : 2<sup>ème</sup> rémission complète
- CV** : curriculum vitae
- DFS** : survie sans maladie
- DLI** : perfusion de lymphocytes du donneur
- DNA** : acide déoxyribonucléique
- EBMT** : European Group for Blood and Marrow Transplantation
- EFS** : survie sans événement

**EORTC** : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**FAB** : French-American-British

**FAHCT** : Foundation for the Accreditation of Hematopoietic Cell Therapy

**G-CSF** : facteur de croissance de la lignée granulocytaire

**GEN** : maladie génétique

**GITMO** : Italian Bone Marrow Transplant Group

**GVH** : maladie du greffon contre l'hôte

**GVL** : effet du greffon contre la leucémie

**HK** : maladie de Hodgkin

**HLA** : Human Leucocyte Antigens

**HR** : haut risque

**H SCT** : transplantation de cellules souches hématopoïétiques

**HVG** : réaction de l'hôte contre le greffon

**IBMTR** : International Bone Marrow Transplant Registry

**IC 95** : intervalle de confiance

**IL-2, 4 ou 10** : interleukine-2, 4 ou 10

**INAMI** : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

**INV** : inversion

**ISSP** : Institut Scientifique de Santé Publique

**JACIE** : Joint Accreditation Committee of ISHAGE-Europe

**KD** : kilodalton

**LCR** : liquide céphalorachidien

**LLA** : leucémie lymphoblastique aiguë

**LLC** : leucémie lymphoïde chronique

**LMA** : leucémie myéloïde aiguë

**LMC** : leucémie myéloïde chronique

**LNH** : lymphome non hodgkinien

**M3** : leucémie myéloblastique aiguë (M3)

**MDP** : programme de donneurs de moelle

**MDR** : maladie résiduelle

**MGT** : mégathérapie

**MHC** : complexe majeur d'histocompatibilité

**MM** : myélome multiple

**MRC** : United Kingdom Medical Research Council

**NA** : non applicable

**NCI** : National Cancer Institute

**NSS** : non statistiquement significatif

**PBSC** : cellules souches du sang périphérique

**PFS** : survie sans progression de la maladie

**PLT** : plaquettes

**PNM** : polynucléaires et monocytes

**PR** : rémission partielle

**PROG** : progression ou rechute de la maladie

**REF** : référence

**RIC** : greffe à conditionnement réduit

**RR** : risque relatif

**SCID** : déficit immunitaire combiné sévère

**SLMA** : leucémie myéloïde aigue secondaire

**SMD** : syndrome myélodysplasique

**SLP** : syndrome lymphoprolifératif

**SOL** : tumeur solide

**SPP** : syndrome prolifératif plasmocytaire

**SR** : rechute sensible

**SUR** : survie globale

**SWOG/ECOG** : Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group

**TBI** : irradiation corporelle totale

**TLI** : irradiation lymphoïde totale

**TRM** : mortalité liée au traitement

**UDBMT** : greffe de moelle non apparentée

**VOD** : maladie véno-occlusive

**VPR** : rémission très partielle

**WHO** : Organisation Mondiale de la Santé