



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 94

# COLLECTE ET TRAITEMENT DES CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES ET AUTOGREFFE DE MOELLE

## Thèse

*Présentée et soutenue publiquement le: /07/ 2022*

PAR

**Mme MAHA LAASRI**

*Née le 31/01/1988 à Tétouan*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Mots Clés** : Collecte, Traitement, Cellules souches périphériques, Autogreffe de moelle,

Indications

**Membres du Jury** :

<b>Mr. Colonel Mohamed OUKABLI</b> Professeur d'Anatomie - Pathologique	<b>Président</b>
<b>Mr. Colonel Abdelkader BELMEKKI</b> Professeur d'Hématologie - biologique	<b>Rapporteur</b>
<b>Mr. Colonel Hicham EL ANNAZ</b> Professeur Agrégé en Virologie	<b>Juge</b>
<b>Mr. Tarek DENDANE</b> Professeur de Réanimation Médicale	<b>Juge</b>
<b>Mr. Commandant Mohamed Rida TAGAJDID</b> Professeur Agrégé en Virologie	<b>Juge</b>

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

اللَّهُ  
صَدِيقُ  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة الآية 31

اللهم انا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا و يقينا صادقا وشفاء من كل داء وسقم



#### DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

#### ORGANISATION DÉCANALE :

##### **Doyen**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

##### **Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

##### **Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

##### **Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA**

#### SERVICES ADMINISTRATIFS :

##### **Chef du Service des Affaires Administratives**

Mr. Abdellah KHALED

##### **Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

##### **Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**

Mr. Najib MOUNIR

##### **Chef du service des Finances**

Mr. Rachid BENNIS

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

### Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

### FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <a href="#">Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</a>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <a href="#">Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</a>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <a href="#">Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</a>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <a href="#">V-D. Aff Acad.</a>
<b>Est.</b>	
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale

Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

### **Meknès**

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUCSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

#### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique



Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <b><u>Directrice du Méd. Phar.</u></b>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Ne Urologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Ne Urologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. FILALI Karim*	Anesthésie-Réanimation <b>Dir. ERSSM</b>
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génycologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
-----------------	-------------------------------------

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie--Cytogénétique

#### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Génycologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie

Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation

Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. Khibri Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



# **DEDICACES**

*À Allah*

*Tout puissant,*

*Qui m'a inspiré,*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin,*

*Je vous dois ce que je suis devenu,*

*Louanges et remerciements,*

*Pour votre clémence et miséricorde.*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il  
faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,  
le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que :*

*Je dédie cette thèse aux nombreuses personnes qui l'ont  
rendue possible...*

## *À mes parents*

*Merci de m'avoir donné l'opportunité, les moyens de réaliser ces études de pharmacie qui se termine avec cette thèse.*

*Merci de m'avoir guidé et soutenu. Merci pour votre confort, surtout pendant les longues semaines de révisions et de me faciliter la vie au maximum.*

*Merci pour tout ce que vous m'avez appris et de m'avoir fait vivre aujourd'hui. J'espère que vous êtes fier de moi.*

*Papa, maman : Vous êtes les meilleurs parents.*

*Spécialement À ma très chère mère  
Sakina EL HOUSSAINI*

*Pour l'amour dont tu m'as comblé, pour ta présence dans mes jours de joie et surtout mes jours de sombreur, pour avoir cru en moi quand j'étais au plus bas, pour ton sacrifice de soi,*

*Si dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur*

*Maman, je voulais te dire que je t'aime et même si je ne te le dis pas souvent. Sache que je le pense tout le temps.*

*Je t'aime Mamita...*

*À mon très cher père*

*Mohamed LAASRI*

*Rien dans ma vie n'aurait été possible sans ton combat. Rien que je puisse dire, ne peut vraiment exprimer ce que je ressens. Rien ne montrera toute la gratitude que j'ai pour vous.*

*Je n'ai pas eu une belle enfance parce que j'avais de bons amis. J'ai eu une belle enfance à cause de toi papa.*

*Merci de toujours comprendre les choses qu'il a dites, les choses qu'il n'a pas dites et les choses que je n'ai jamais pu vous dire. Merci de toujours comprendre mon père.*

*Personne ne saura combien je t'aime. Après tout, vous êtes le seul à savoir comment mon cœur sonne à l'intérieur.*

*Quand tu m'as appris à jouer avec le ballon. J'ai appris de toi à me lever. Lorsque vous m'avez appris à faire de la bicyclette, j'ai appris à maintenir l'équilibre en traversant les hauts et les bas de la vie.*

*Dans l'aventure de la vie, j'ai toujours pensé que j'avais raison et que mon père se trompait, mais les dures leçons de la vie m'ont fait comprendre que les paroles de mon père avaient toujours été bonnes.*

*Quand j'étais jeune, je pensais que la force était liée à la capacité de soulever un certain poids. Mais au fur et à mesure que je grandissais, je me suis rendu compte que la vraie force est de garder la famille à flot pendant une phase difficile, comme vous l'avez fait papa.*

*Peu importe à quel point je grandis. Je serai toujours trois choses pour mon père. La fille avec ses yeux, la reine de son cœur et sa petite fille, même si que je suis la grande sœur.*

*Papa, je sais que tu as fait beaucoup d'efforts et de douleur, mais je te promets que rien de tout cela ne sera vain. Je veux rendre justice à chaque fois que vous avez cru en moi. Je vais grandir pour devenir la meilleure personne possible.*

*Tu m'as soutenu même dans mes pires moments. Tu me souris même quand je te fronce les sourcils. Tu m'as embrassé même quand j'ai essayé de te pousser. Je promets d'atteindre tous les rêves que vous ne pouviez pas atteindre pour vous assurer qu'ils atteignent le mien.*

*Pour me donner un papa comme toi, je remercie le dieu tous les jours, merci pour tous vos sacrifices, que dieu te protège et te garde.*

*Je t'aime papa...*

*À ma chère sœur*

*Nada LAASRI*

*Ma sœur, j'en aurais longs et beaucoup à dire, mais ce que je ressens le besoin de faire, c'est de te dire merci. Pour plein de choses, mais pour une en particulier, celle d'avoir toujours cru en moi.*

*Tu es la personne qui me voit aller depuis mon enfance et qui m'a fait passer par une gamme d'émotion, mais qui m'a fait aussi grandir comme jamais. Tu me gossais tellement lorsqu'on a dû être dans la même chambre, mais je me souviens aussi que c'est le moment où nous avons été le plus proche. tu faisais plein de bruit, tu regardais tes séries beaucoup trop fort, mais c'était le bon temps.*

*C'est aussi là où on est devenues adolescentes ensemble. Je t'ai toujours vue comme ma grande sœur, alors que c'est moi la grande sœur.*

*Tu es ma plus grande meilleure amie, même quand tu ne m'écoutes pas toujours, je t'aime ma « grande » sœur, merci d'être là tout le temps et je suis bien fière de toi 'Nadoda'*



*À ma chère sœur*  
*Dr. Racha LAASRI*  
*Médecin fraîchement diplômée*

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme sœur.*

*Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes énormément pour moi, tu es la sœur qui assure son rôle comme il faut, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de nos études à la Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, je t'estime beaucoup...*

*Je te félicite encore une fois pour l'obtention de ton doctorat en médecine.*

*Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.*

*Je t'aime beaucoup ma petite sœur Docteur Racha Laasri*

*Je suis fière de toi ' chochati '*

## *À mon fiancé*

*Dr. Mohamed DEKKAN*

*Mon amour,*

*Avant de te connaître, je vivais sous une ombre, je me sentais seule. Et puis je t'ai rencontré, et là tout a changé. J'ai lié mon cœur au tien et à partir de là, j'ai su que jamais ils ne pourraient être désunis. À la minute où je t'ai connu, tu t'es emparé de moi. Beau, tendre, doux et généreux, tu avais tout ce que je recherchais chez un homme.*

*Tu incarnais et tu incarnes toujours et plus que jamais l'homme de mes rêves. La suite m'a donné raison puisque tu t'es avéré lorsque l'on s'est enfin rencontré "en vrai" plus beau encore, plus doux, plus tendre et plus généreux que je ne me l'étais imaginée au départ et bien d'autres choses encore. Si tu savais ce que tu représentes pour moi ... quand l'amour est si fort, la distance n'a pas d'importance.*

*Depuis le jour de notre rencontre, mon amour n'a cessé de grandir.*

*Ensemble, nous avons depuis arpenté un chemin semé de plaisir, de désir et d'amour, à distance ou non ; un chemin sur lequel nous nous sommes fabriqués des souvenirs qui n'appartiennent qu'à nous.*

*Chaque jour où je me réveille avec un sms de ta part, chaque nuit qu'on passe au téléphone sans jamais avoir envie de raccrocher, je sais combien cela vaut le coup d'attendre, même si la distance en couple n'est pas toujours facile à vivre. Même si nous vivons notre relation à distance l'un de l'autre, tu es dans mes pensées à chaque instant, si bien que cet éloignement en est effacé.*

*Merci de me supporter*

*Merci d'être juste toi*

*Je suis fière de toi*

*' Meilleur pharmacien biologiste du monde '*

*À mon neveu*  
*Ferass El akel*

*Un neveu est le plus beau cadeau qu'une soeur puisse vous faire.*

*Prendre dans mes bras un enfant qui représente la plus belle création de ma soeur  
est une chose incomparable.*

*De plus, avoir un neveu nous transforme automatiquement en une sorte de  
super-héros, c'est à dire en une personne admirable des pieds à la tête, qui a la  
capacité de transmettre un amour infini par la chaleureuse expression d'un câlin  
ou d'un clin d'oeil complice.*

*Je t'aime mon antidépresseur 'Ferassito'...*

## *À la mémoire de mon grand-père maternelle*

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière  
pour votre âme.*

## *À la mémoire de ma grande-mère maternelle*

*C'est à la personne la plus idéale dans ce monde, que je le dédie. C'est vrai quelle  
n'est pas avec nous, mais, elle reste toujours la plus présente.*

*Je suis sûr que vous auriez tant aimé voir ce jour.*

*Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme.*

*Que dieu le tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde et nous  
donne la force pour supporter ton absence.*

## *À ma chère grande-mère paternelle*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de  
formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

*À mes deux beaux frères*

*Mohemed EL AKEL*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde  
affection et de mon attachement indéfectible.*

*Que Dieu vous accorde santé, succès et félicité pour  
faire de vous un couple uni et heureux à jamais.*

*Que Dieu protège Ferass et le bénisse.*

*Tu représente pour moi mon petit frère que je n'ai jamais eu.*

*Je te souhaite tout le succès que tu mérites dans ta carrière et dans ta vie.*

*Dr. Yassine BOUZIANE*

*Mon beau-frère mais aussi mon deuxième petit frère que dieu m'en offrir.*

*Je suis fier de toi et de ma sœur, Je me souviens du jour où je t'ai rencontré pour  
la première fois, t'étais à la porte du trésor public avec ma petite sœur racha tu te  
souviens ?*

*Je te félicite encore une fois pour ton fiançaille et ton doctorat en médecine.*

*Merci d'être là et je te souhaite une bonne continuation personnelle et  
professionnelle.*

## *À tous les membres de la famille LAASRI et EL HOUSSAINI*

*Je vous dédie ce travail pour tous les moments que nous avons passés ensemble.*

*Je prie dieu le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès.*

### *À ma nouvelle amie*

*Dr. Hajar BOUAOUA*

*Peut-être n'as-tu pas conscience de l'importance que tu as pour moi. Je sais que je ne suis pas toujours une personne facile à vivre, mais je compte bien faire de mon mieux pour m'améliorer ! J'aime tant passer du temps avec toi : tu trouves toujours les mots pour me faire rire ou me consoler de mes peines de coeur. Tu es la seule personne qu'il me reste quand tout s'écroule dans ma vie, celle sur qui je peux toujours compter. Tu es surtout la personne avec qui je peux parler de tout et de rien, la personne qui m'écoute et ne me juge pas."*

*"Je n'ai pas pris de tes nouvelles depuis très longtemps. Le tourbillon de la vie est tel que parfois on passe à côté des choses importantes. Mais je pense à toi régulièrement et j'aimerais vraiment que l'on prenne le temps de se voir comme au*

*bon vieux temps !"*

*Merci pour tous...*

*À mes amis de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

*Je ne trouve pas les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection.*

*Vous avez toujours donné l'exemple d'amis attentifs, fidèles et serviables.*

*À tous mes amis*

*Vous qui avez accepté de monter à bord du train de ma vie pour partager mes  
peines et mes joies, l'aventure continue...*

*À tous ce qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.*



# **REMERCIEMENTS**

*À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,*

*Monsieur le Médecin Colonel Mohamed OUKABLI*

*Professeur d'Anatomie Pathologique*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Veuillez croire, cher maître à notre estime et notre respectueuse considération.*

*À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,  
Monsieur le Médecin Colonel Abdelkader BELMEKKI  
Professeur d'Hématologie-Biologique  
Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V  
Rabat*

*Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette Thèse. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égales que votre compétence qui mérite toute admiration. Vous nous avez toujours reçus avec une immense sympathie. Recevez ici, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.*

*À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,*  
*Monsieur le Médecin Colonel Hicham EL ANNAZ*  
*Professeur Agrégé en Virologie*  
*Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*  
*Rabat*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

*À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE,*

*Monsieur le médecin Tarek DENDANE*

*Professeur de Réanimation Médicale*

*Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina*

*Rabat*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait et de vous voir  
siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.  
veuillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.*

*À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE,*

*Monsieur le Pharmacien Commandant Mohamed Rida TAGAJDID*

*Professeur Agrégé en Virologie*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Rabat*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.*

## *À MON ENCADRANT DE STAGE*

*Monsieur le pharmacien d'officine*

*Dr. El hachmi BOUZBIB*

*Je tiens d'abord à vous remercier de m'avoir accepté comme stagiaire dans votre pharmacie. Je tenais vivement à vous remercier pour l'encadrement et tous les conseils dont j'ai pu bénéficier au cours des que j'ai eu l'opportunité de passer à vos côtés.*

*Le professionnalisme, la disponibilité et toute l'attention qui m'ont été témoignés par toute votre équipe ont grandement contribués à la réussite et à mon apprentissage. Les missions que vous m'avez confiées étaient variées et m'ont également permis d'acquérir des connaissances, des compétences et une maturité qui représentent un atout conséquent pour mon parcours et mon avenir professionnel.*

*Mon stage a été très intéressant et les activités auxquelles j'ai pris part, m'ont permis de découvrir concrètement son fonctionnement. Cette expérience sera très importante pour mon orientation professionnelle et personnelle, et les tâches auxquelles vous m'avez associé surtout au période de la pandémie 'COVID-19' m'ont vraiment permis de consolider mes connaissances et d'en développer de nouvelles.*

*Vous remerciant encore une fois pour votre bienveillance et votre aide, je vous prie de recevoir.*

*À tous les enseignants de la FMFR avec ma reconnaissance et ma haute  
considération et à toute personne qui de près ou de loin ayant contribué à la  
réalisation de ce travail.*



## Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**BOM** : Biopsie ostéo-médullaire.

**CDAI** : Crohn's Diseases Activity Index (Indice d'activité de la maladie de Crohn).

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité.

**CMV** : Cytomégalovirus.

**CS** : Cellules souches.

**CSa** : Cellules souches adultes.

**CSe** : Cellules souches embryonnaires.

**CSf** : Cellules souches fœtales.

**CSH** : Cellules souches hématopoïétiques.

**CSM** : Cellules stromales mésenchymateuses.

**CSP** : Cellules souches périphériques.

**EDSS** : Extended disability scoring scale.

**FIV** : Fécondation in vitro.

**GB** : Globules blancs.

**G-CSF** : Granulocyte colony stimulating factor (facteur de croissance de la lignée blanche).

**GR** : Globules rouges.

**GVH** : Greffon versus hôte (réaction du greffon contre l'hôte).

**GVL** : Greffon versus leucémie (réaction du greffon contre la maladie).

**HBV** : Virus de l'hépatite B.

**HCV** : Virus de l'hépatite C.

**HLA** : Système de l'human leucocyte antigen.

**ICT** : Irradiation corporelle totale.

**IFM** : Intergroupe français du myélome.

**IL** : Interleukine.

**IRM** : L'imagerie par résonance magnétique.

**LAL** : Leucémie aigue lymphoïde.

**LAM** : Leucémie aigue myéloïde.

**LED** : Lupus érythémateux systémique.

**LH** : Lymphome hodgkinien.

**LLC** : Leucémie lymphoïde chronique.

**LMC** : Leucémie myéloïde chronique.

**LNH** : Lymphome non hodgkinien.

**MAI** : Maladies auto-immunes.

**MAPC** : Multipotent Adult Progenitor cells (cellule progénitrice multipotente adulte).

**MC** : Maladie de crohn.

**MHC** : Complexe majeur d'histocompatibilité.

**MO** : Moelle osseuse.

**OMS** : Organisation mondiale de santé.

**PICs** : Cellules souches pluripotentes induites.

**PNMR** : Plan national maladies rares.

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaires.

**RMS** : Rhabdomyosarcome.

**SDF-1** : Stroma derivedfactor-1.

**SEP** : Sclérose en plaque.

**SMD** : Syndrome myélodysplasique.

**SSC** : Sclérodermie systémique.

**USP** : Unité de sang placentaire.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Deux capacités essentielles d'une cellule souche. ....	11
Figure 2 : Les étapes précoces du développement d'un embryon.....	12
Figure 3 : Caractéristiques des cellules souches en fonction du stade de la vie. ....	14
Figure 4 : Différents types de cellules souches. ....	15
Figure 5 : Mésoengénèse.....	17
Figure 6 : Position et mouvement des MSC et HSC dans l'os. ....	18
Figure 7 : Mécanisme et rôle des CSM lors de la transplantation de CSH. ....	19
Figure 8 : Origine et destinée des hémangioblastes. ....	21
Figure 9 : Evolution des sources des greffons de CSH prélevés en France. ....	24
Figure 10 : Principales différences entre les 3 origines de CSH.....	25
Figure 11 : Mécanismes d'adhésion des CSH aux ostéoblastes.....	27
Figure 12 : Mouvement des CSH dans le sens du gradient de chimiokine.....	27
Figure 13 : Site hématopoïétique de la fécondation à l'accouchement. ....	28
Figure 14 : La nature des cellules sanguines en circulation. ....	29
Figure 15 : L'hématopoïèse.....	31
Figure 16 : Facteurs de croissance hématopoïétique.....	32
Figure 17 : Les marqueurs de surface HSC les plus couramment utilisés pour la circulation du sang et de la moelle osseuse. ....	34
Figure 18 : Schéma de principe du processus de greffe autologue de CSH.....	37
Figure 19 : Schéma du processus d'allogreffe de CSH.....	39
Figure 20 : Prélèvement de MO de la crête iliaque.....	46
Figure 21 : Prélèvement de MO au niveau du sternum.....	46
Figure 22 : Prélèvement de MO du tibia. ....	47
Figure 23 : Dispositif de prélèvement de sang placentaire de type Maco Pharma. ....	48
Figure 24 : Séance de cytophérèse. ....	52
Figure 25 : Les examens de suivi des patients autogreffés pendant 5 ans. ....	61
Figure 26 : Convexe de refroidissement. ....	63
Figure 27 : Machine pour la congélation du sang. ....	63

Figure 28 : Machine de Stockage en azote gazeux (-130°), liquide (-180°) type Benjamin Delessert.....	64
Figure 29 : Appareil Tri cellulaire .....	66
Figure 30 : Distribution diagnostique des patients ayant reçu une greffe autologue de CSP (hématopoïèse) en 2021. ....	71
Figure 31 : Carte Rodnan modifiée.....	84

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSP en 2021 (hémopathies).....	72
Tableau 2 : Indications de la greffe autologue dans les maladies auto-immunes (MAI), EBMT recommandée. ....	80
Tableau 3 : L'échelle EDSS. ....	82
Tableau 4 : Les examens de suivi des patients autogreffés pendant 5 ans. ....	86
Tableau 5 : Complication post autogreffe. ....	90

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>HISTOIRE DES CELLULES SOUCHES.....</b>	<b>3</b>
<b>CHAPITRE I : Généralités sur les cellules souches.....</b>	<b>10</b>
<b>A. Définition des cellules souches .....</b>	<b>11</b>
1. Classification par leur capacité à se différencier.....	12
1.1. Les cellules souches totipotentes.....	12
1.2. Les cellules souches pluripotentes .....	13
1.3. Les cellules souches multipotentes .....	13
1.4. Les cellules souches unipotentes .....	14
2. Classification par leur position physiologique et leur stade de développement individuel .	15
2.1. Les cellules souches embryonnaires (CSe) .....	16
2.2. Les cellules souches fœtales (CSf).....	16
2.3. Les cellules souches adultes (CSa).....	16
2.3.1. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) .....	17
2.3.2. Les cellules souches hématopoïétiques .....	20
a. Moelle osseuse .....	22
b. Sang circulant.....	22
c. Sang de cordon ombilical ou sang placentaire.....	23
<b>B. Localisation, physiologie, caractérisation et potentialité .....</b>	<b>26</b>
1. Niches / Loges hématopoïétiques .....	26
1.1. Niche ostéoblastique .....	26
a. Les chimiokines .....	27

b.	Molécules d'adhésion .....	28
1.2.	Niche vasculaire .....	28
2.	Hématopoïèse .....	28
3.	Facteurs de croissance hématopoïétique (FCH) .....	31
4.	Caractérisation des CSH .....	33
<b>CHAPITRE II : Thérapie cellulaire - Greffe de cellules souches .....</b>		<b>35</b>
<b>A.</b>	<b>Définitions.....</b>	<b>36</b>
<b>B.</b>	<b>Différents types de greffe .....</b>	<b>36</b>
1.	Greffe autologue = autogreffe .....	36
a.	Définition .....	36
b.	Méthode .....	37
c.	Indications .....	37
d.	Avantages et inconvénients d'autogreffe .....	38
2.	Greffe syngénique .....	39
3.	Greffe allogénique .....	39
a.	Définition .....	39
b.	Indications.....	42
c.	Avantages et inconvénients des allogreffes .....	42
<b>CHAPITRE III : PROTOCOLE D'AUTOGREFFE .....</b>		<b>43</b>
<b>A.</b>	<b>AVANT LA GREFFE .....</b>	<b>44</b>
<b>B.</b>	<b>LE DEROULEMENT DE LA GREFFE .....</b>	<b>44</b>
1.	Traitement du receveur .....	44
2.	La réinjection des CSH au receveur .....	44

3. La prise de greffe .....	44
<b>C.        PROCESSUS D’AUTOGREFFE .....</b>	<b>45</b>
1. Greffons issus de la moelle osseuse .....	45
2. Greffons issus de sang de cordon ombilical ou sang placentaire .....	47
3. Greffons issus des cellules souches périphériques .....	49
3.1. Le prélèvement de cellules souches périphériques .....	49
a.        La consultation pré-cytaphérèse ou Avant le prélèvement de cellules souches périphériques .....	49
b.        La mobilisation / Prélèvement de cellules souches périphériques .....	50
c.        La séance de cytaphérèse ou Collecte des cellules souches .....	51
3.2. Après le prélèvement de cellules souches périphériques .....	54
3.3. Congélation du greffon.....	54
3.4. Conditionnement pré-greffe .....	55
3.5. Réinjection des cellules souches périphériques (CSP) .....	55
3.6. Effets secondaires et leur prévention .....	56
3.7. L’hospitalisation en chambre stérile .....	56
3.8. Suivi psychologique .....	59
3.9. Sortie .....	59
3.10. Calendrier de suivi .....	60
3.11. Consignes vaccinales .....	61
<b>D.        PROCEDES DE L’AUTOGREFFE .....</b>	<b>62</b>
1. Conditionnement pré-greffe .....	62
1.1. Cryoconservation et décongélation .....	62
1.2. Evaluation de la maladie résiduelle.....	65



1.3. Le traitement ex vivo des greffons .....	65
1.3.1. Sélection négative .....	66
1.3.2. Sélection positive .....	67
1.3.3. Expansion ex vivo .....	67
1.3.4. Avenir : la purge < in vitro >, et/ou < in vivo > .....	67
1.4. Conditionnement .....	68
2. Prétraitement et administration du greffon .....	68
3. Phase neutropénique .....	68
4. Phase de prise de greffe .....	68
5. Phase post-greffe .....	69
<b>CHAPITRE IV : Indications d'autogreffe des cellules souches périphériques.....</b>	<b>70</b>
<b>A. INDICATIONS DES HEMOPATHIES MALIGNES .....</b>	<b>71</b>
1. Myélome .....	72
2. Lymphomes non hodgkiniens (LNH) .....	72
2.1. LNH de haut grade en rechute .....	73
2.2. LNH de haut grade en première ligne .....	74
3. Lymphome hodgkinien (LH) .....	74
3.1. Patients réfractaires ou en rechute .....	75
3.2. En première ligne .....	76
4. Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) .....	76
5. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) .....	76
6. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) .....	76
7. Syndromes myélodysplasiques (SMD) .....	77

8. Amylose .....	77
9. Leucémie myéloïde chronique (LMC) .....	77
<b>B. INDICATIONS DES MALADIES AUTO-IMMUNES .....</b>	<b>78</b>
1. Généralité .....	78
2. Recommandations des types de MAI .....	80
3. Maladies auto-immunes .....	81
3.1. Lupus érythémateux systémique (LED) .....	81
3.2. Maladie de Crohn (MC) .....	81
3.3. Sclérose en plaques (SEP).....	82
3.4. Sclérodermie systémique (SSc).....	84
3.5. Autres indications .....	85
4. Bilan avant-greffe .....	85
5. Suivi des patients en post-greffe pour MAI .....	86
5.1. Modalités .....	86
5.2. Reconstitution immunologique et risque infectieux .....	87
5.3. Recommandations .....	87
5.4. Suivi spécifique et évaluation fonctionnelle de la MAI .....	88
6. INDICATION D'AUTOGREFFE AU MAROC.....	88
<b>Conclusion.....</b>	<b>91</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>92</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>96</b>



# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction Générale :

Les cellules souches ont été proposées au XXème siècle par le scientifique russe Alexander MAKSIMOV en 1908.

Dès leur découverte, Le HSC suscite un grand intérêt dans la communauté scientifique.

En Europe et aux Etats Unis ont travaillé sur la caractérisation, la localisation et l'utilisation des CSH, mettant ainsi en lumière d'immenses perspectives thérapeutiques. Grâce à l'immunologie, des greffes de moelle osseuse et parallèlement à la chimiothérapie, les greffes de CSH sont devenues des traitements très efficaces pour les troubles sanguins malins et non malins et les immunodéficiences... [1]

Ce travail se base sur les techniques et les indications d'autogreffe de moelle à travers les cellules souches périphériques.

Le premier chapitre rappelle ce que sont les cellules souches, et plus précisément, le rôle et la localisation des CSH.

Dans un second chapitre, nous aborderons les transplantations de CS en développant les types de greffe, les techniques dans le troisième chapitre, et finalement les indications pour le quatrième.

# **HISTOIRE DES CELLULES SOUCHES**

## **HISTOIRE DES CELLULES SOUCHES**

Le concept de cellules souches (SC), a commencé au début du 20e siècle. Dans la première moitié du siècle, des articles médicaux et scientifiques ont discuté de l'idée que certaines cellules spécifiques donnent naissance à plusieurs types de cellules, en particulier dans le sang. [1]

**1908** : Le scientifique russe Alexander Maximov (1874-1928) a proposé pour la première fois le terme "cellules souches" à la Société d'hématologie de Berlin. Il soupçonne la présence de cellules souches hématopoïétiques. [1]

**1958** : Le docteur Jean Dausset découvre le CMH et décrit pour la première fois le système HLA. [1]

**1959** : Le premier essai clinique à démontrer la faisabilité de la greffe allogénique de moelle osseuse (MO). D'abord Dr. Georges Mate en France, puis aux Etats-Unis par le Dr. Edouard Donnal Thomas. [1]

**1961** : Dr Ernest McCulloch et Dr. James Till confirme la présence de cellules souches hématopoïétiques. [1] En 1963, ils ont mis en évidence des cellules auto-réplicatives dans la moelle osseuse de souris. [2]

**1968** : Le premier traitement du syndrome d'immunodéficience sévère grâce à une allogreffe de moelle osseuse entre deux frères réalisée par le médecin. Robert Goode.

**1974** : Les cellules souches hématopoïétiques se trouvent dans le sang de cordon. [3]

**1976** : Friedenstein et al. Pour la première fois, des cellules souches appelées cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ont été identifiées. Ils ont isolé les cellules de la moelle osseuse en adhérant fermement aux plaques de culture tissulaire. [4]

Certaines de ces cellules semblaient avoir une morphologie en forme de fuseau, et Friedenstein

et al pourraient former des colonies dérivées d'une seule cellule. Il a été défini comme une "unité formant une colonie de fibroblastes". Cependant, il est important de noter que toutes les cellules adhérentes issues de la moelle osseuse contiennent, entre autres, des fibroblastes et des cellules endothéliales. Les MSC sont également appelées "cellules stromales de la moelle osseuse" en raison de leur rôle dans la formation de la niche médullaire, le maintien de la fonction des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et l'utilisation des CSH comme couche nourricière. [5]

**1970-1980** : Développement et optimisation de la technologie de cryoconservation des CSH avec les avancées en cryobiologie.

En **1978**, La première greffe de moelle osseuse cryoconservée par le Dr. Frederick R. Aperia pour le traitement du lymphome est un vrai succès. [6] La première greffe non HLA identique à Seattle en 1979. En 1987, le professeur Eliane Gluckman a réalisé la première greffe de cellules souches de sang de cordon chez un enfant atteint de la maladie de Fanconi, et l'hématopoïèse a été complètement restaurée. [6]

**1981** : Les expériences d'Evans et Kaufmann à Cambridge étaient basées sur l'étude des cellules souches embryonnaires humaines. Ces chercheurs ont retiré des cellules de la masse cellulaire interne des embryons de souris au stade du blastocyste et les ont placées sur la fine membrane cellulaire de l'embryon de souris. Ils ont alors observé que certaines cellules de l'embryon pouvaient proliférer (s'auto-régénérer) en produisant deux cellules filles strictement identiques tout en conservant la totipotence. C.-à-d. peut se différencier en n'importe quel type de cellule. Ce travail a conduit d'autres équipes à se procurer des animaux génétiquement modifiés quelques années plus tard. [6]

**1980-1990** : Au cours de la dernière décennie, le concept de greffe de moelle osseuse a évolué vers la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La découverte de l'antigène CD34 à la surface des CSH en 1984 a permis de mieux contrôler la qualité des greffons prélevés. De nouvelles sources de CSH, représentées par le sang périphérique et le sang de cordon, sont de plus en plus étudiées et utilisées. Ils permettent le développement des greffes sanguines de



CSH et améliorent la rapidité et la qualité de la reconstruction hématologique. [6]

**1990** : Samuel Weiss, neurobiologiste à l'Université de Calgary, a découvert la présence de cellules souches dans le cerveau de la souris. Ils ont la capacité de se différencier en neurones, le type cellulaire le plus important du système nerveux. Les neurones génèrent et échangent des informations sous forme d'impulsions neuronales. Cette découverte importante prouve que le cerveau et le système nerveux peuvent évoluer tout au long de la vie d'une personne. [6]

**1993-1994** : La première greffe de sang placentaire non apparentée réalisée par le médecin. Joan Cartsburg et Dr. Jean Wagne. [6]

**1994** : J.Dick, Montre que ces cellules initiatrices de leucémie ont les caractéristiques des cellules souches par leur capacité à reconstruire et à auto-renouveler la hiérarchie des cellules progénitrices et progénitrices de multiples lignées de moelle osseuse. [7]

**1998 :** L'équipe de James Thomson à l'Université du Wisconsin a acquis des cellules souches embryonnaires humaines à partir d'embryons humains en excès. C'est l'événement qui a réellement lancé les recherches sur l'utilisation thérapeutique de ces cellules. [7]

**1999 :** L'expérience de Bjornson et al. Nous parlerons des cellules souches cérébrales de souris de race A qui portent des marqueurs génétiques facilement identifiables injectés à des souris de race B préalablement irradiées. [8] Jackson, Il a été démontré que les cellules souches musculaires de souris adultes peuvent donner naissance aux trois cellules généalogiques dans les 6 à 12 semaines suivant l'injection chez des souris préalablement irradiées. [9]

**2000 :** Clarke et al ont travaillé sur des cellules souches neurales de souris in vitro et in vivo, In vitro, les cellules souches neurales se différencient en cellules musculaires. In vivo, le répertoire de différenciation est plus large. [10]

**2001 :** Une équipe américaine a montré que les cellules souches de la moelle osseuse de souris adultes peuvent s'auto-renouveler et se différencier in vivo en cellules épithéliales du foie, du poumon, du tube digestif et de la peau. [11 ; 12]

**2003** : Le Dr. Songtao Shi découvre une source de CS adultes dans les dents des nourrissons. [12]

**2004-2005** : Hwang Woo-Suk. Après avoir annoncé le premier cas de clonage d'ovules humains non fécondés, il a pris sa retraite et a finalement admis avoir fraudé. Des études ultérieures montrent qu'il s'agit d'un phénomène de parthénogenèse et non de clonage. [12]

**2006** : Hwang Woo-suk a réussi à cloner des CSe humaines compatibles avec des personnes souffrant de traumatisme médullaire, de diabète et de troubles génétiques du système immunitaire. [12]

**2007** : Obtention d'iPS chez l'homme.

**2011** : Des chercheurs américains ont découvert des cellules souches pulmonaires jouant un rôle clé dans la régénéscence des tissus du poumon. Cette recherche a mis au jour pour la première fois une véritable cellule souche pulmonaire qui offre potentiellement à ceux qui souffrent de maladies chroniques du poumon une option de traitement totalement nouvelle en régénérant ou réparant les parties endommagées de cet organe. Ces cellules pulmonaires sont capables de se régénérer et de former, puis d'intégrer des structures biologiques multiples du poumon dont des bronchioles, des alvéoles et des vaisseaux du poumon. [12]

**2013** : L'équipe polonaise a proposé l'utilisation du milieu acclimaté de MSC, riche en facteurs de croissance, cytokines et nutriments, pour développer une nouvelle approche pour le traitement de la cystite interstitielle. [13]

**CHAPITRE I :**  
**GENERALITES SUR LES CELLULES**  
**SOUCHES**

## A. Définition des cellules souches :

Les cellules souches (CS) sont les cellules « mères » à partir desquelles toutes les autres cellules sanguines (GR ; GB et Plaquettes) se développent.

La moelle osseuse (MO) constitue l'usine qui produit les cellules souches.

2 propriétés importantes définissent les CS et les distinguent des autres cellules. (**Figure 1**)

- La capacité de différenciation : Les cellules souches peuvent se différencier en cellules ou organes spécialisés dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales.
- La capacité d'auto-renouvellement : Les cellules souches sont des cellules non spécialisées qui se régénèrent par division cellulaire sur une longue période de temps. [14] ; [15]

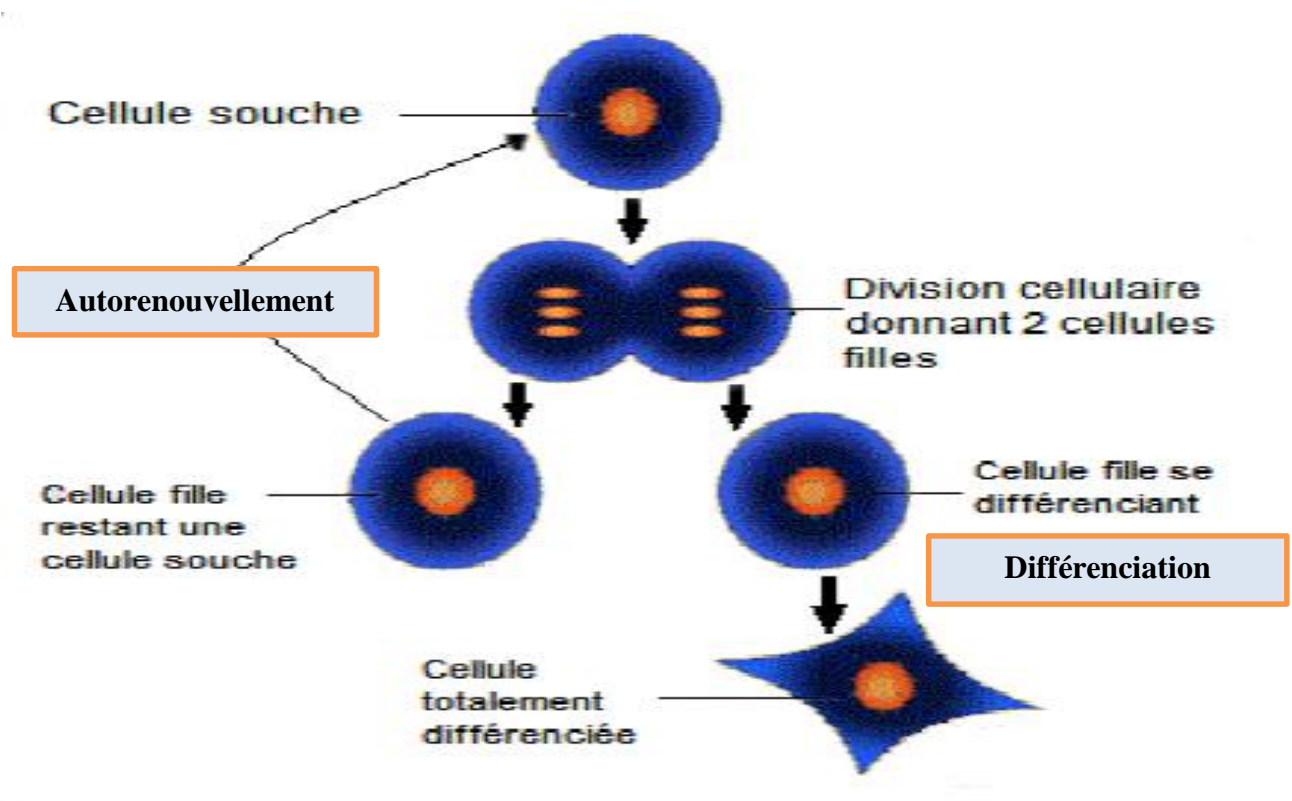


Figure 1 : Deux capacités essentielles d'une cellule souche. [16]

## 1. Classification par leur capacité à se différencier :

Différents types de cellules souches se distinguent par leur capacité à se différencier : (Figure 3)

### 1.1. Les cellules souches totipotentes :

L'embryogenèse est par définition le processus qui forme un individu entier à partir d'une seule cellule, le zygote (ou œuf fécondé). Ce zygote et les cellules issues de ses premières divisions (jusqu'au stade de 8 cellules : stade morula), les blastomères, sont les seules cellules totipotentes de l'organisme. (Figure 2) Etymologiquement, totipotence signifie « tout pouvoir », indiquant que le génome de ces cellules est organisé de telle manière qu'il peut coder l'information nécessaire à la fabrication d'un organisme entier. Mais encore faut-il que la cellule totipotente soit dans le contexte embryonnaire ; jamais une cellule totipotente ne formera un embryon in vitro. [17]

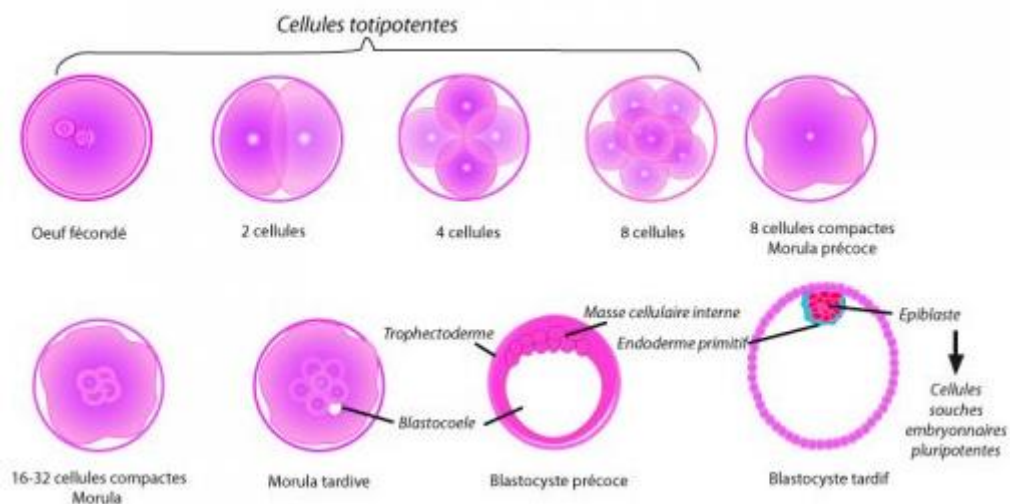


Figure 2 : Les étapes précoces du développement d'un embryon. [17]

## **1.2. Les cellules souches pluripotentes :**

Sont les cellules filles des cellules totipotentes ; les cellules souches de la masse interne de l'embryon au stade blastocyste sont pluripotentes ; elles ont déjà subi une première étape de différenciation, puisque les cellules de la masse interne se sont différenciées des cellules du trophoctoderme ; elles peuvent générer les cellules des trois lignées germinales, endodermique, mésodermique, et ectodermique mais ne peuvent plus générer les cellules du trophoctoderme à l'origine des cellules des annexes embryonnaires ; elles ont donc la capacité de donner un organisme en entier mais ne peuvent fournir l'environnement propice à son développement, les annexes embryonnaires. [18]

## **1.3. Les cellules souches multipotentes :**

Les CS multipotentes est moins différenciateur que les CS pluripotentes, mais peut donner naissance à au moins quatre types de cellules, même s'elles sont déjà impliquées dans la différenciation tissulaire. Ces cellules sont trouvées chez le fœtus et l'adulte.

Les SC multipotentes comprend, les SC hématopoïétiques qui produisent diverses cellules sanguines (érythrocytes, plaquettes, granulocytes, lymphocytes T ou B, monocytes), et les cellules de la crête neurale qui peuvent se différencier en mélanosites. En particulier, des SC multipotentes capables de produire des neurones et des cellules gliales, des cellules graisseuses, des ostéoblastes, des chondrocytes, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales du système nerveux périphérique. [18]



# CELLULES SOUCHES

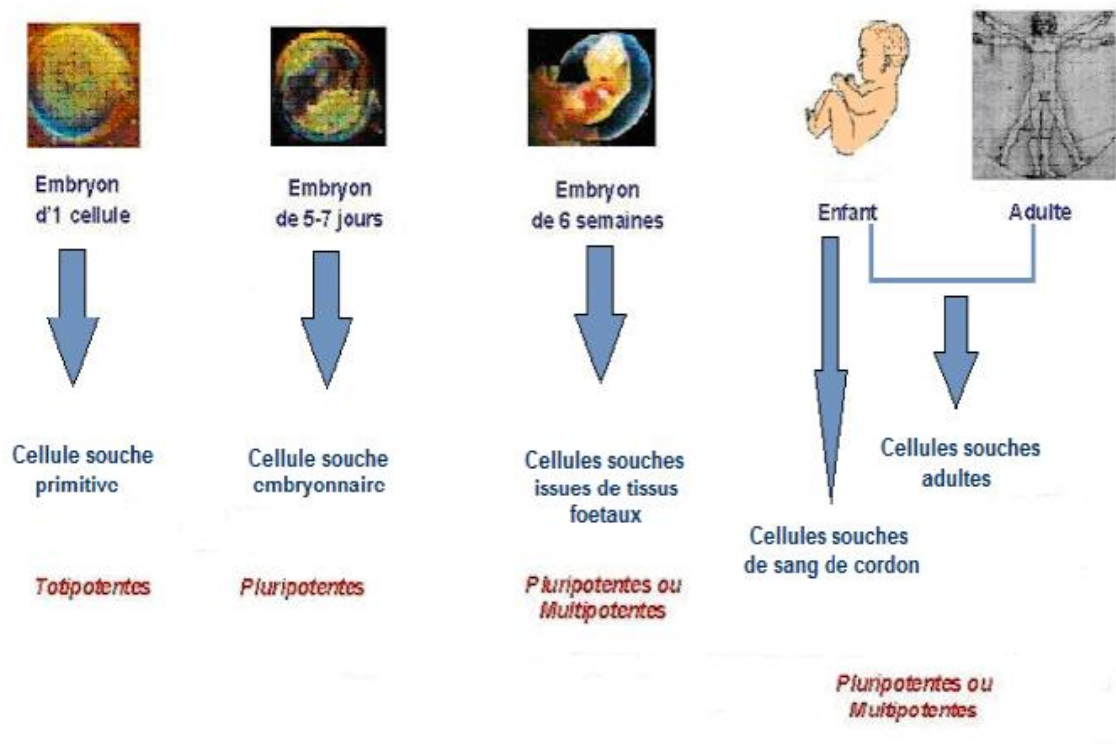
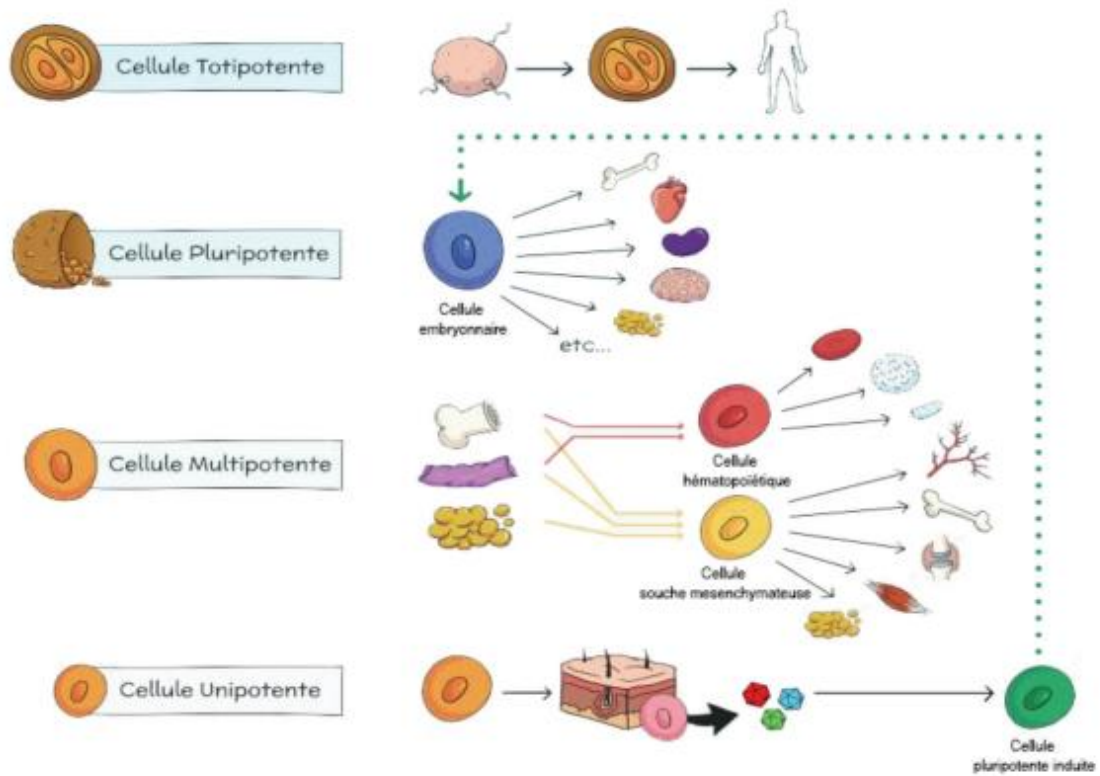


Figure 3 : Caractéristiques des cellules souches en fonction du stade de la vie. [18]

## 1.4. Les cellules souches unipotentes :

CS unipotente ne produit qu'un seul type de cellule, Myoblastes myosatellites, lipoblastes, cellules formant le cartilage du péricondre et cellules formant l'os du périoste, les cellules épithéliales basales de la muqueuse gastro-intestinale et les cellules progénitrices neurales spécifiques sont des unipotentes. [18]



**Figure 4 : Différents types de cellules souches. [18]**

## **2. Classification par leur position physiologique et leur stade de développement individuel :**

Une autre façon de classer les cellules souches est basée sur leur position physiologique et leur stade de développement individuel. Par conséquent, nous pouvons identifier trois grands types de cellules souches. [18]

## **2.1. Les cellules souches embryonnaires (CSe) :**

Ce sont des cellules pluripotentes situées dans la masse cellulaire interne des ovocytes fécondés au stade blastocyste 16-40 (5-7 jours de développement chez l'homme). (Figure 4) Bien qu'il ne soit actuellement pas envisageable d'utiliser ces cellules en clinique pour des raisons éthiques et scientifiques, elles constituent un modèle essentiel et unique dans la recherche en médecine régénérative et constituent une source majeure de nouvelles thérapies cellulaires futures. Les CSe utilisées dans l'étude sont extraites d'ovocytes fécondés lors d'une FIV s'il n'est pas de qualité suffisante pour une retransplantation ou ne fait plus l'objet du projet parental. Actuellement, en France, il est interdit d'obtenir du CSe par clonage thérapeutique ou production d'embryons par fécondation in vitro seule. [18]

## **2.2. Les cellules souches fœtales (CSf) :**

Ces cellules multipotentes se retrouvent dans le tissu fœtal à un stade plus avancé (environ 5 à 9 semaines). Il existe deux types de CSf : les cellules somatiques et la lignée germinale.

\* Les **CSf somatiques** constituent toutes les autres cellules du corps à l'exception des gamètes. Ils représentent la plupart des cellules qui composent un individu et ne participent pas à la transmission de l'information génétique.

\* Les **CSf germinales** ou reproducteurs produisent des gamètes, des spermatozoïdes et des ovocytes humains. Ils sont le point de départ de chaque embryon et permettent la transmission des mutations génétiques qu'il peut acquérir lors de la reproduction sexuée. [19]

## **2.3. Les cellules souches adultes (CSa) :**

Ces cellules se trouvent dans les tissus adultes et aident à maintenir les organes et les tissus dans un état physiologique. Cela se produit d'une part grâce à la capacité à se répliquer de la même manière et se distinguer pour obtenir les caractéristiques du tissu à réparer. Les CS répondant à une définition et considérés comme CSa sont définitivement identifiés. Ils sont multipotentes.

→ Ce sont les CSM et les CSH

Il existe deux types de cellules souches adultes : les CSM et les CSH. [19]

### 2.3.1. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) :

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches tissulaires multipotentes adultes dérivées des lignées d'ostéoblastes, de chondroblastes, de cellules graisseuses, de stroma et de tendonblastes. De manière plus controversée, ils donneront également naissance à des muscles striés squelettiques et à des cardiomyocytes, voire à des cellules d'origine non mésodermique telles que des hépatocytes ou des neurones. [19]

(Figure 5)

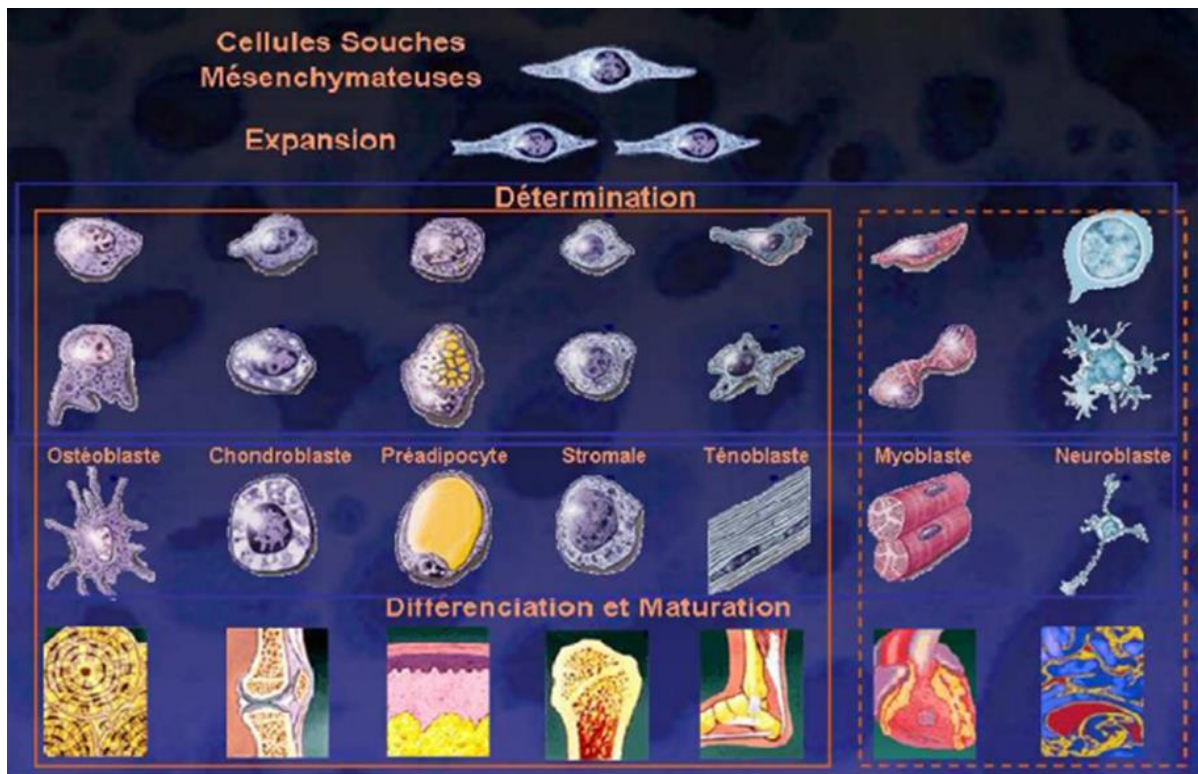


Figure 5 : Mésengénèse. [19]

Ils construisent principalement des nids. [19]

Les CSM circulent dans le sang périphérique. (Figure 6).

Cela suggère que MO peut agir comme un réservoir pour les CSM, être mobilisé par la circulation sanguine pour participer à la réparation des tissus et être délivré à la zone endommagée.

Ils ont des propriétés intéressantes car ils sont moins immunogènes, ont un effet immunosuppresseur sur la transplantation et diminuent la réponse inflammatoire.

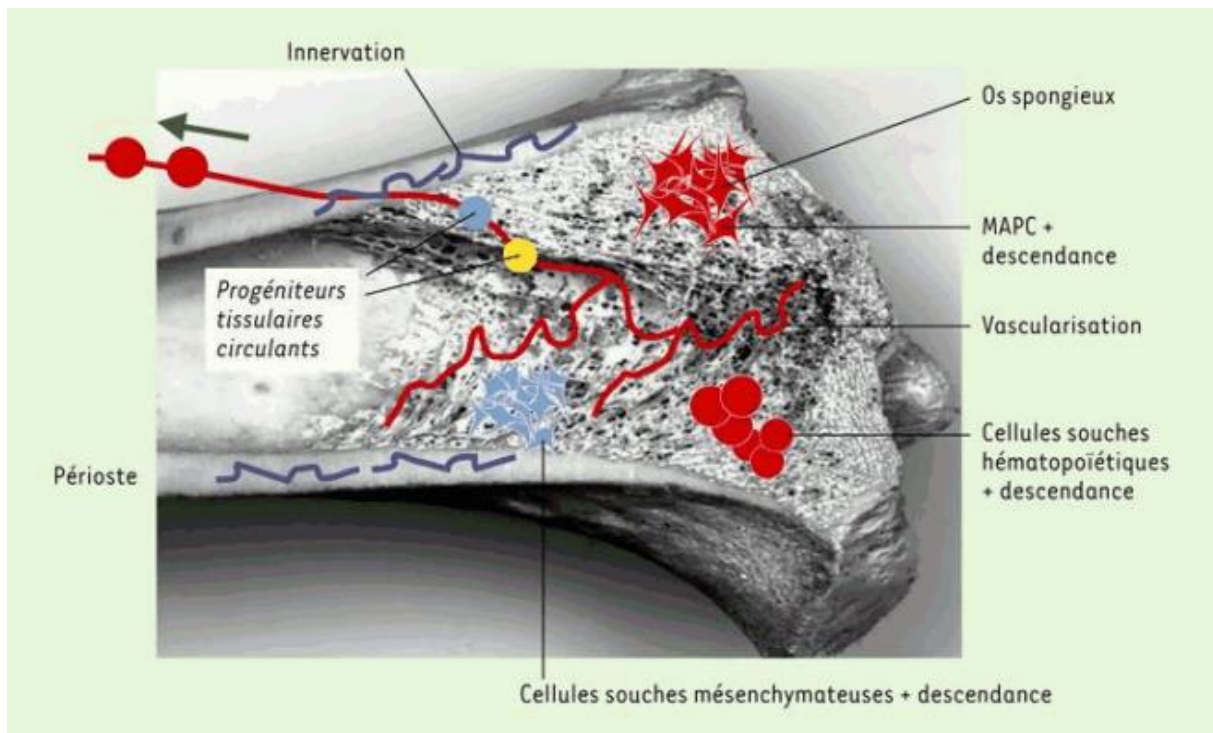


Figure 6 : Localisation et mouvement des CSM et CSH dans l'os. [21]

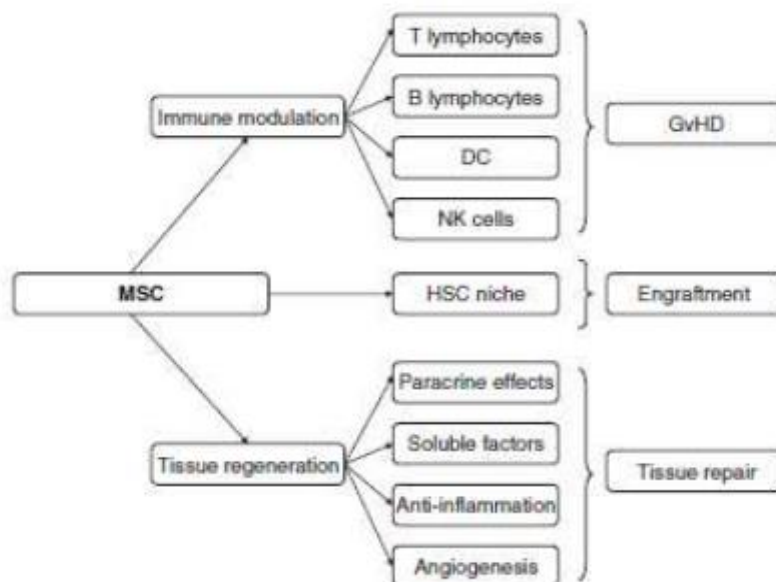
Des clusters de CSH et de CSM sont observés dans l'os spongieux. Les vaisseaux sanguins forment un réseau autour des cellules souches, leur permettant de traverser le système circulatoire.

Les CSM jouent un rôle dans le soutien de l'hématopoïèse et ont des faiblesses immunosuppressives et immunogéniques.

- Les CSM ont un rôle dans la régulation, la production, le soutien du tissu hématopoïétique. [22]
- Les CSM régulent la réponse immunitaire et n'induisent pas la prolifération des lymphocytes T, mais peuvent inhiber la MLR et induire une résistance.

Grâce à ces deux propriétés, les CSM peuvent être utilisées pour les greffes de CSH autologues et allogéniques. En pratique clinique, la CSM associée aux greffes de CSH réduit la durée de l'hypoplasie post-greffe en favorisant le remodelage hématopoïétique. Il réduit également le risque d'échec du greffon et de réaction aiguë du greffon contre l'hôte dans les greffons allogéniques. En fait, cela correspond à tout le port MO. (Figure : 7) [20]

Considérablement au cours des prochaines années, non seulement en hématologie mais également dans d'autres disciplines médicales. [19; 20;23;24;25;26;27]



**Figure 7 : Mécanismes d'action et rôle des CSM lors d'une greffe de CSH. [20]**

La multipotence des CSM se situe dans le domaine de la réparation tissulaire, de l'orthopédie pour l'amélioration des os et du cartilage, de la reconstruction tissulaire adipocytaire et de la chirurgie plastique, et de la cardiologie pour la réparation tissulaire myocardique post-infarctus. En neurologie, il répare le tissu cérébral après une ischémie cérébrale. Le modèle de souris démontre la faisabilité de ces applications. Il est possible que les CSM allogéniques puissent aider à reconstruire des microenvironnements défectueux.

Les nouvelles technologies découlent de leur multipotence. L'ingénierie cellulaire et tissulaire consiste à utiliser les CSM isolées de la moelle osseuse, du tissu adipeux ou du cordon ombilical comme agent thérapeutique en médecine régénérative. [20]

### **2.3.2. Les cellules souches hématopoïétiques :**

#### **Origines des cellules souches hématopoïétiques :**

Les cellules souches hématopoïétiques et les cellules souches endothéliales se sont révélées être dérivées d'une seule cellule appelée hémangioblastes.

Les hémangioblastes ne sont pas seulement à l'origine de toute l'hématopoïèse, mais aussi à l'origine de l'endothélium vasculaire et sont des précurseurs directs du CSH et du CSM. (Figure 8) Au cours de la troisième semaine de la vie embryonnaire dans le sac vitellin, des hémangioblastes se forment. Il provient directement des cellules du mésoderme embryonnaire. Comme on le sait, ils mûrissent et grandissent en nombre au CSH et au CSM. [28 ; 29]



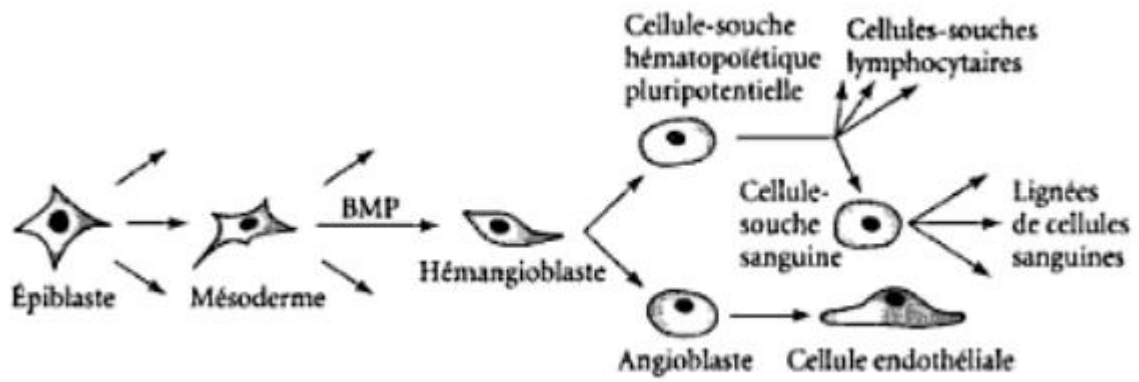


Figure 8 : Origine et destinée des hémangioblastes. [29]



### **a. Moelle osseuse :**

La moelle osseuse est la première source de CSH, prélevé sur la crête iliaque, et parfois sur le sternum.

Dans la moelle osseuse, 1 cellule sur 100 000 est CSH. Selon le poids du donneur, 600 ml à 1 l de moelle osseuse peuvent être prélevés (jusqu'à 10 à 20 ml/kg de poids corporel de  $2-3 \times 10^8$  cellules nucléées/kg de donneur).

Dans la plupart des cas, la quantité de CSH isolées est suffisante pour permettre la transplantation, et l'expérience et la sagesse accumulées dans cette technique pendant 40 ans sont considérables quant à la sécurité de l'utilisation de CSH dérivées de la moelle osseuse.

**Inconvénient** : Prélèvement de moelle osseuse nécessitant une anesthésie générale et douloureux (Figure : 9) [30]

La moelle osseuse est la seule source légale de CSH pour les mineurs. [31; 32;33;34]

### **b. Sang circulant :**

Le sang périphérique contient des CSH appelées cellules souches périphériques (CSP), qui sont très insuffisantes pour un usage thérapeutique. Les chercheurs ont augmenté le nombre de CSP dans le sang périphériques en mobilisant les CSH de la moelle osseuse et en le déplaçant dans la circulation sanguine. Ceci est rendu possible par l'injection de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que le G-CSF (facteur de croissance des colonies de granulocytes ; facteur de croissance de la ligne blanche) (l'injection de N. se fait quelques jours avant la récolte des cellules.

Les CSP, qui peuvent contenir jusqu'à à deux fois plus, recueillir plus que la moelle osseuse. Cette source est principalement utilisée pour les greffes autologues, mais depuis quelques années. Ils sont également utilisés pour les greffes allogéniques avec recrutement de facteurs de croissance uniquement. L'intérêt de collecter des CSP est lié au fait que l'anesthésie générale est évitée et que d'avantage de cellules progénitrices hématopoïétiques peuvent être collectées.

**Avantage** : La reconstruction hématologique et immunologique est accélérée, le temps de prélèvement du greffon est raccourci et le taux de rejet est réduit. C'est actuellement la source

de CSH la plus populaire en France.

**Inconvénient** : La transplantation contient de nombreux lymphocytes T, ce qui augmente l'incidence et la gravité des réactions chroniques de GvH. **(Figure 9)** [31;32;33;34]

### **c. Sang de cordon ombilical ou sang placentaire :**

Les CSH dans le sang de cordon ont été identifiés par Knutzon en 1974.

Le CSH se trouve en très grande quantité, mais seule une quantité assez faible de 80 à 200 ml peut être collectée.

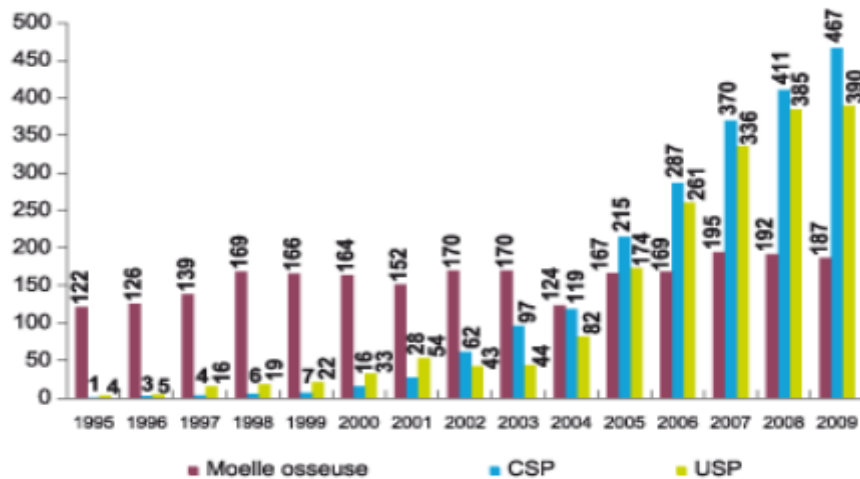
C'est une technique rapide, sans restriction sur les donneurs et indolore.

**Avantage** : Dans l'ensemble, le sang de cordon est une greffe plus tolérante que les greffes de moelle osseuse prélevées sur des enfants et des adultes. Cela permet de transfuser des greffes de sang de cordon qui n'ont pas le HLA exact du patient malade. C'est un grand avantage car les patients sans donneurs compatibles HLA peuvent être transplantés entre frères et sœurs ou dans divers registres de volontaires de dons CSH. Les cellules souches du sang de cordon ombilical sont immatures et pauvres en lymphocytes T, ce qui réduit l'incidence et la gravité de la GVHD observable. [35]

### Inconvénient :

Une caractéristique importante de ce type de greffe est que la greffe contient moins de CSH que d'autres sources et peut ne pas être transplantable sur des adultes. Pour cette raison, cette option de traitement exige que la quantité de CSH requise pour transplanter un enfant de 10 kg soit égale à un cinquième de la quantité de cellules requise pour transplanter un grand enfant de 50 kg.

La transplantation est lente et le risque de non-transplantation est élevé. Il s'agit de la deuxième source de CSH utilisée aujourd'hui en France. **(Figure 9)** [31;33]



**Figure 9 : Evolution des sources des greffons. [30]**

Moelle osseuse	Prélèvement sous anesthésie générale Nombre limité de CSH par prélèvement Nombre moyen de cellules CD34+ : $2,8.10^6$ /kg de poids du patient Nombre moyen de lymphocytes T : $2,2.10^7$ /kg de poids du patient
Sang circulant	Prélèvement plus simple sans nécessité d'anesthésie générale Effets secondaires du G-CSF Nombre important de cellule par prélèvement Nombre moyen de cellules CD34+ : $7.10^6$ /kg de poids du patient Nombre moyen de lymphocytes T : $27.10^7$ /kg de poids du patient
Sang de cordon	Prélèvement simple et sans risques Faible risque de transmissions de pathologies Tolère une compatibilité HLA incomplète Nombre de cellules plus faible par prélèvement Nombre moyen de cellules CD34+ : $0,2.10^6$ /kg de poids du patient Nombre moyen de lymphocytes T : $0,4.10^7$ /kg de poids du patient

**Figure 10 : Les différences entre les 3 origines de CSH. [36]**

## **B. Localisation, physiologie, caractérisation et potentialité :**

### **1. Niches / Loges hématopoïétiques :**

Les cellules souches présentes dans le microenvironnement de tous les organismes vivants.

Les cellules spécifiques qu'ils protègent sont appelées niches ou loges.

Les CSH sont situées dans 2 niches :

- Niche ostéoblastique.
- Niche vasculaire. [37;38]

#### **1.1. Niche ostéoblastique :**

La CSH est située dans la partie spongieuse de l'os long, au niveau de l'os trabéculaire, à la jonction épiphyso-métaphysaire. Les ostéoblastes étaient un élément central de la niche des ostéoblastes. [39]

L'augmentation du nombre d'ostéoblastes, soit grâce à l'hormone thyroïdienne accessoire (facteur de croissance des ostéoblastes), soit en bloquant le récepteur BMPR-1A (récepteur inhibiteur de la croissance des ostéoblastes), provoque le CSH présent dans la moelle osseuse. Les nombres peuvent être augmentés en parallèle de manière très significative. Par conséquent, cela indique que les ostéoblastes sont étroitement associés aux CSH et qu'ils affectent leur nombre. (Figure 11) [37]

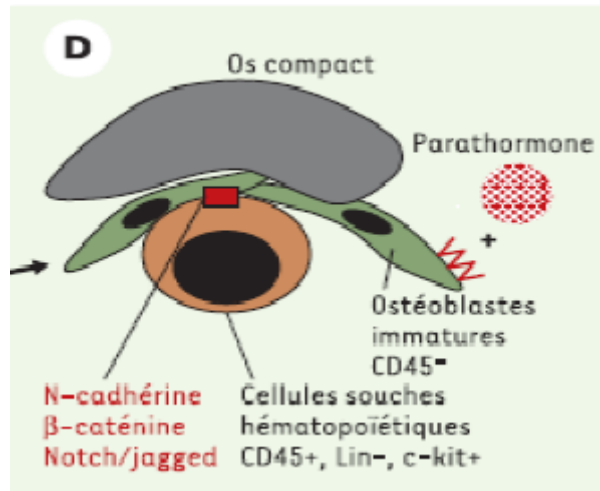


Figure 11 : Mécanismes d'adhésion des CSH aux ostéoblastes. [39]

### a. Les chimiokines :

Ce sont des protéines qui induisent la mobilité cellulaire et attirent les CSP vers le compartiment médullaire.

Lorsque les cellules expriment le récepteur de la chimiokine X, elles peuvent se déplacer vers le chimiokine X. (Figure12). [37]

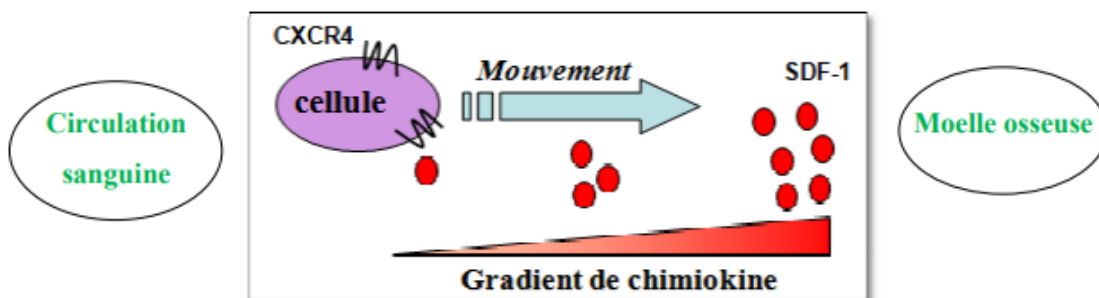


Figure 12 : Mouvement des CSH dans le sens du gradient de chimiokine. [40]

## b. Molécules d'adhésion :

Les CSH sont attirées vers la niche ostéoblastique par la chimiokine SDF-1, elles adhèrent aux ostéoblastes. [37]

### 1.2. Niche vasculaire :

Chez les adultes, une petite partie (environ 0,06 %) des CSH pénètre dans la circulation sanguine et se fixe aux cellules endothéliales qui tapissent les parois des vaisseaux sanguins. [37]

## 2. Hématopoïèse :

L'hématopoïèse correspond des phénomènes de génération et de remplacement. Elle se fait de manière continue et régulée dans les organes hématopoïétiques.

L'hématopoïèse commence pendant la période fœtale, dans le sac vitellin puis dans le foie, la rate et la moelle osseuse du fœtus. Chez les adultes. [22; 37;41]

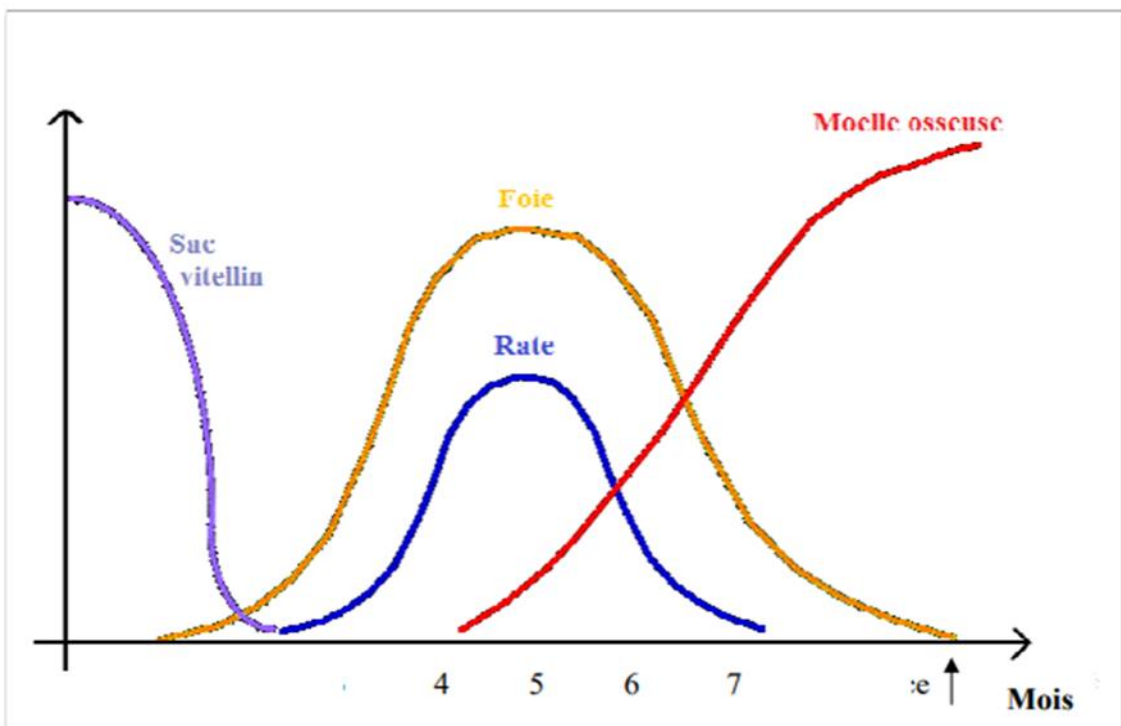


Figure 13 : Localisation de l'hématopoïèse de la fécondation à la naissance. [22]

Au cours de la période fœtale, il a été établi que l'hématopoïèse est présente dans divers organes du fœtus. Au cours du développement, l'activité hématopoïétique de ces organes diminue et seule la majeure partie de ce rôle reste dans la moelle osseuse de la naissance à la vie.

**(Figure 14)**

	<b>Nombre dans le sang</b>	<b>Durée de vie</b>	<b>Production par jour</b>	<b>Fonction</b>
<b>Hématies</b>	$20.10^{12}$	120 j	$200.10^9$	Transport $O_2/CO_2$
<b>Polynucléaires neutrophiles</b>	$0,5.10^{12}$	24 h	$50.10^9$	Phagocytose, bactéricide
<b>Plaquettes</b>	$1.10^{12}$	7j	$100.10^9$	Hémostase

**Figure 14 : Caractéristiques des cellules sanguines circulantes. (37;22)**

Le point de départ de l'hématopoïèse est le soi-disant CSH primitif, qui est multipotente et se différencie en l'une ou l'autre lignée cellulaire sous l'influence de stimulateurs. Elle devient alors ce qu'on appelle une cellule progénitrice. Il existe deux types de progéniteurs, ceux qui se déplacent vers le système lymphatique et ceux qui se déplacent vers le système de la moelle osseuse. Les cellules progénitrices lymphocytaires appelées CFU-L forment deux types de lymphocytes, T et B. Les premières cellules progénitrices de la moelle osseuse appelées CFU-GEMM (unités formant colonie-granule, globules rouges, globules rouges, mégacaryocytes, mégacaryocytes) ou CFU-MIX, le reste des cellules sanguines sont encore multipotentes.

Le nom de chaque progéniteur est défini par le préfixe CFU (unité formant colonie) suivi d'une association de lettres qui caractérise la lignée qui détient le potentiel de différenciation.



Les progéniteurs perdent progressivement leur capacité à s'auto-renouveler car ils sont différenciés. (Figure 15) [37; 41;22]

▪ **Maturation :**

Les CSH subissent des changements au cours de la différenciation :

- La diminution du taille cellulaire.
- La diminution de la rapport nucléo-cytoplasmique.
- La disparition des nucléoles.
- La condensation du chromatine.

Ils passent par la maturité conduisant à certains changements :

- Du noyau.
- Du cytoplasme.
- De la membrane.[41]

▪ **Multiplication :**

Si un seul élément figuré mature est formé à partir du précurseur pendant l'hématopoïèse. à la maturation, la division cellulaire se construit à chaque étape de la maturation selon la lignée, 3 à 5 mitoses se produisent, ce qui donne 16 cellules filles du précurseur et un nombre suffisant de cellules disponibles pour maintenir l'homéostasie sanguine. [41]

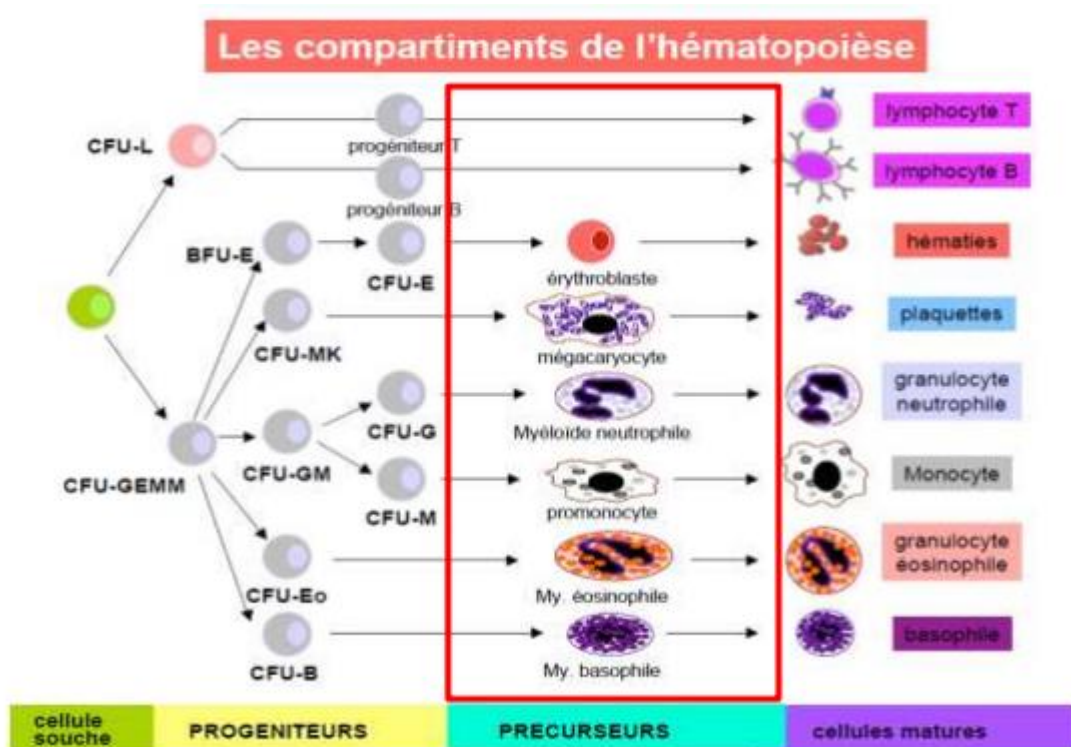


Figure 15 : L'hématopoïèse. [22]

Cette figure montre les différentes voies de formation des éléments figurés du sang à partir d'une même CSH.

### 3. (FCH) :

Trois types de facteurs de croissance peuvent être distingués selon le site d'action au cours de l'hématopoïèse. [22]

➤ Les facteurs multipotents

Ils permettent la survie et la différenciation des CSH. [22]

➤ Les facteurs de promotion

Ils augmentent le nombre de CSH et les sensibilisent à l'action des autres facteurs de croissance. [22]

➤ Les facteurs restreints

Ils agissent sur les cellules souches, favorisant la prolifération cellulaire et la maturation des précurseurs. [22]

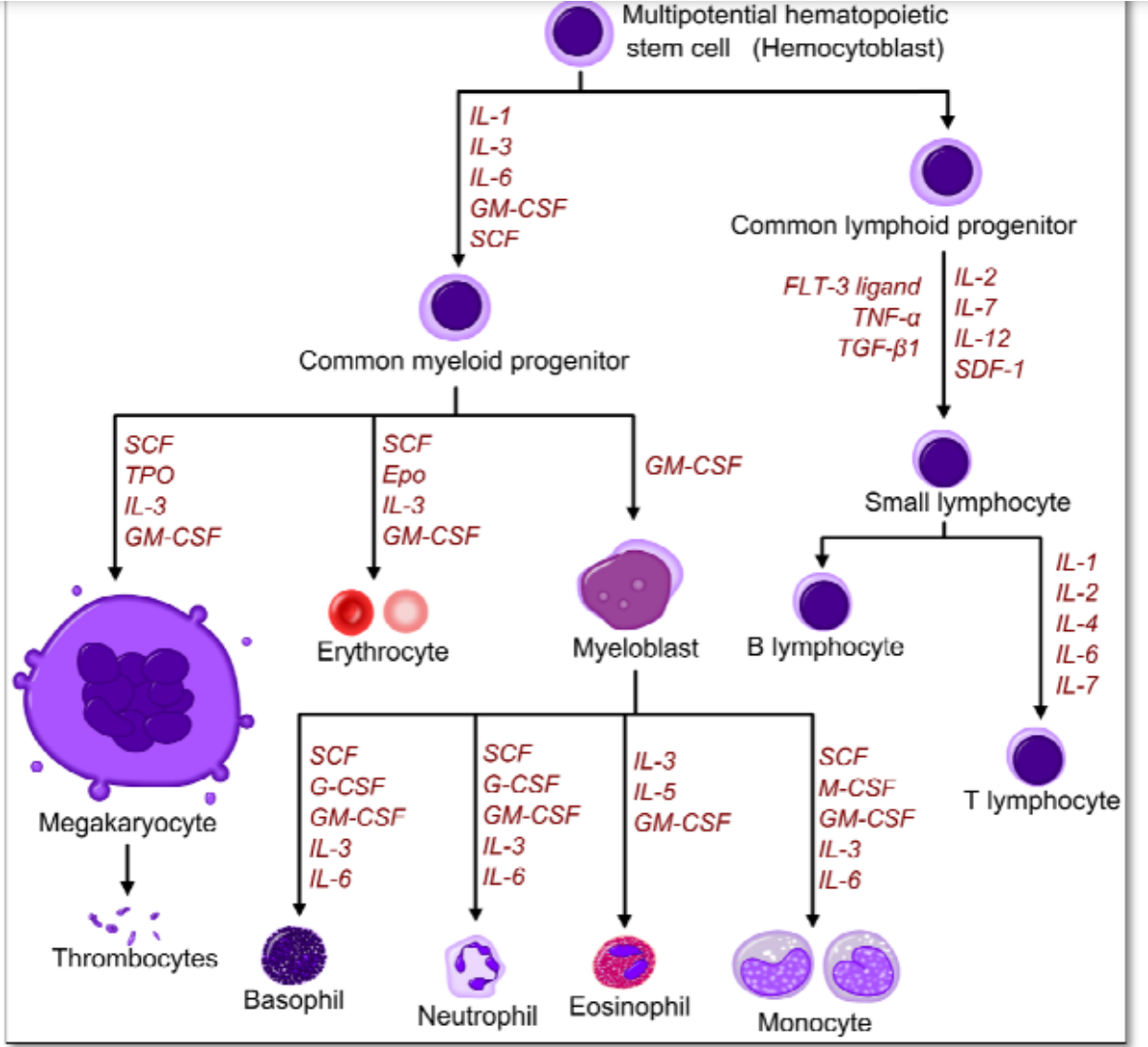


Figure 16 : Facteurs de croissance hématopoïétique. [22]

#### **4. Caractérisation des CSH :**

Au fil des années, il a été très difficile d'identifier les CSH.

Ils sont comportementalement et morphologiquement indifférenciables des lymphocytes, rendant les techniques myélomorphologiques (myélographie et biopsie de la moelle osseuse) inadaptées à l'observation et à la quantification. De plus, la plupart des cellules souches sont normalement au repos pendant la phase G0 du cycle cellulaire.

Cependant, leur séparation est nécessaire pour que le protocole de greffe permette au CSH pur d'injecter des populations cellulaires relativement riches.

En 1988 Dr. Irving Weissman et ses collaborateurs ont identifié un marqueur protéique à la surface de la HSC appelé cluster de différenciation (CD). [42]

Le premier marqueur découvert est l'antigène CD34, dont l'identification représente généralement des avancées significatives en biologie cellulaire. Grâce à lui, grâce à la méthode de cytométrie en flux, nous avons pu estimer l'abondance de sang ou de moelle osseuse dans des cellules immatures intéressantes pour la transplantation. Ces cellules sont appelées CD34+. [43] (Figure 17) [42]

En 1999, il y a eu une analyse phénotypique et fonctionnelle des cellules CD34 + dépourvues de marqueurs spécifiques à la lignée. Les résultats montrent que les CSH primitives expriment des récepteurs KDR (ou VEGFR2), qui permettent de distinguer les CSH [CD34+KDR+] et les cellules progénitrices [CD34+KDR-] impliquées dans l'augmentation. Ceci devrait être confirmé dans des expériences ultérieures. [39;41;42;44]

Blood Vessel			Gene Symbol
ABCG2 (CDw338)	Primitive Stem Cells	Cell Surface	ABCG2
Fetal liver kinase-1 (Flk1); aka VEGFR	Endothelial	Cell Surface	KDR
Smooth muscle cell-specific myosin heavy chain	Smooth muscle	Intracellular	MYH11
Vascular endothelial cell cadherin (CD-144)	Smooth muscle	Cell Surface	CDH5
Bone Marrow & Blood			
Bone morphogenetic protein receptor (BMPR)	Mesenchymal stem and progenitor cells	Cell Surface	BMPR1B
Bone Morphogenic Protein (BMP-2)	ESC, endoderm	Secreted	BMP2
Bone Morphogenic Protein (BMP-4)	ESC, endoderm	Secreted	BMP4
CD3	Leukocyte lineage	Cell surface	
CD4	Leukocyte lineage	Cell surface	CD4
CD8	Leukocyte lineage	Cell surface	CD8A
CD19	Leukocyte lineage	Cell surface	CD19
CD34	Hematopoietic stem cell (HSC), Mesenchymal stem cell (MSC)	Cell Surface	CD34
CD34 <sup>+</sup> Sca1 <sup>-</sup> Lin <sup>-</sup> profile			ATXN1
CD38	Absent on HSC; Present on WBC	Cell Surface	CD38
CD44	HSC, MSC	Cell Surface	CD44
CD45	Leukocyte lineage	Cell Surface	PTPRC
c-Kit	HSC, MSC	Cell Surface	KIT
Mac-1	WBC	Cell Surface	ITGAM
Muc-18 (CD146)	Bone marrow fibroblasts, endothelial	Cell Surface	MCAM
Stem cell antigen (Sca-1)	Stromal cell, fibroblasts	Cell Surface, secreted	CASP3

**Figure 17 : Marqueurs de surface des CSH du sang circulant et de la moelle osseuse les plus couramment utilisées. [44]**

**CHAPITRE II :  
THERAPIE CELLULAIRE - GREFFE  
DE CELLULES  
SOUCHES**

## **A. Définitions :**

La thérapie cellulaire, également appelée greffe de cellules souches ou greffe de moelle osseuse, consiste à greffer des cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe.

### L'objectif :

Est de soigner durablement le patient grâce à une injection unique de cellules thérapeutiques. Ces cellules sont obtenues à partir de cellules souches pluripotentes (pouvant donner tous types de cellules) ou multipotentes (pouvant donner un nombre limité de types de cellules) provenant du patient lui-même ou d'un donneur.

La thérapie cellulaire est utilisée pour traiter la leucémie et certains lymphomes non hodgkiniens. Elle consiste à remplacer la moelle osseuse qui produit les globules blancs anormaux – les cellules cancéreuses – par de la moelle saine. [45]

## **B. Différents types de greffe :**

Plusieurs types de greffons sont différenciés en fonction de leur compatibilité immunologique avec le receveur : nous parlons de greffon, ou de greffe autologue, syngénique et allogénique :

### **1. Greffe autologue = autogreffe :**

#### **a. Définition :**

Une autogreffe, également appelé greffe autologue, est une greffe dans laquelle les patients atteints de tumeurs malignes reçoivent leurs cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse et/ou périphériques et sont prélevés et cryoconservés pendant la rémission complète après une chimiothérapie à haute dose. [46]

## b. Méthode :

- 1) Tout d'abord, les patients reçoivent un traitement dit de conditionnement pour minimiser la maladie en utilisant la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.
- 2) Le greffon est ensuite retiré et traité pour détruire autant que possible les cellules malignes restantes.
- 3) Congelez-le ensuite pour le conserver et mettez-le dans un sac. [47] (Figure 18)

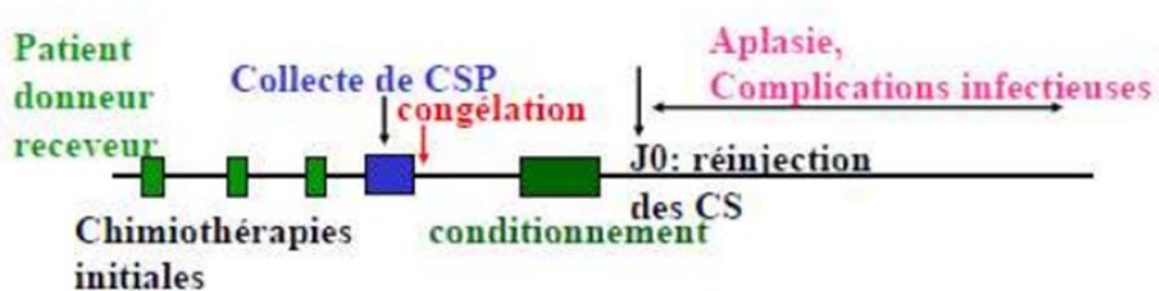


Figure 18 : Schéma du processus d'autogreffe de CSH. [47]

## c. Indications :

Les hémopathies malignes représentent 90 % des indications d'autogreffe.

Parmi ces maladies hématologiques, le myélome et le lymphome non hodgkinien représentent la plupart des cas. Découvrez ensuite le lymphome de Hodgkin et la leucémie (LAM, LLC, LAL).

Les greffes autologues peuvent être utilisées pour renforcer le traitement ou pour renforcer le traitement en cas de récurrence.

De nouvelles indications pour les tumeurs solides sans métastases médullaires émergent également. [30;44;45;46]



#### **d. Avantages et inconvénients d'autogreffe :**

✓ Avantage :

- L'absence totale de GVH
- Le risque de rejet est nul.
- Le receveur se rétablit rapidement.

✓ Inconvénients :

- Le risque de complication infectieuse est très élevé.
- La toxicité du conditionnement et les risques liés à une récurrence ou une rechute doivent également être pris en compte.

Étant donné que le donneur et le receveur sont la même personne, leur risque de récurrence est principalement associé à une absence d'effet GVL (réponse du greffon à la maladie).

De plus, les greffes réalisées lorsque la maladie est très bénigne peuvent encore contenir des débris de cellules malignes. Il existe une technique de purge de greffe pour retirer ces cellules tumorales. Il en existe deux types : détruire les cellules cancéreuses ou extraire les CS présent dans le greffon.

La mortalité due aux greffes autologues est généralement inférieure à 5 %. Les décès qui surviennent après une autogreffe surviennent principalement chez les patients âgés présentant une comorbidité en plus de la maladie hématologique. [44;45]

## 2. Greffe syngénique :

La greffe est appelée syngénique, Lorsque le donneur du greffon est le jumeau identique du receveur.

Par conséquent, le système HLA du donneur et du receveur est exactement le même, et le conditionnement pré-transplantation peut être omis, en particulier dans le cas d'une aplasie médullaire et d'un traitement de rejet. En raison du petit nombre de vrais jumeaux dans la population, la fréquence de ces greffes est faible. [33]

## 3. Greffe allogénique :

### a. Définition :

La greffe est appelée allogénique ou allogreffe, le donneur et le receveur sont deux personnes différentes.

Semblable au protocole autologue, les receveurs reçoivent une chimiothérapie et/ou une radiothérapie pour minimiser la maladie et détruire la moelle osseuse. On lui injecte ensuite une CSH de donneur pour restaurer le système immunitaire et combattre la maladie.

(Figure 19)



Figure 19 : Schéma du processus d'allogreffe de CSH. [47]

La greffe allogénique est plus complexe que la greffe autologue en raison des différences génétiques entre donneurs et receveurs en termes d'histocompatibilité. Afin d'envisager le portage, il doit être aussi compatible que possible du point de vue du système HLA.

✓ Trois types de donneurs, sur un plan de parenté et d'histocompatibilité, peuvent être utilisés dans cette situation. [48]

• Frère ou sœur géno-identique :

Les donneurs sont les frères et sœurs de patients porteurs du même antigène HLA. La greffe doit être génétiquement identique.

Parce que les jumeaux ne sont pas identiques, il en résulte une différence entre le donneur et le receveur, qui est associée à des antigènes autres que ceux du système HLA.

Si le patient a plusieurs frères et sœurs HLA identiques, les donneurs sont sélectionnés en fonction du statut du cytomégalovirus (CMV) et des facteurs de risque de GVHD (sexe du donneur, sexe du donneur-receveur, nombre de grossesses du donneur, etc...)

• Donneur non apparenté phéno-identique :

Les donneurs sont pour la plupart des volontaires non familiaux, mais sont des volontaires inscrits au registre des donneurs qui ont le même complexe d'histocompatibilité que le patient.

Le CSP ou le CSH du sang de cordon est utilisé. Ces greffons sont dits phénotypiquement identiques.

• Un donneur HLA non phéno-identique :

Si les donneurs familiaux génotypés ou les donneurs non génotypés ne sont pas compatibles, des greffes provenant de donneurs familiaux non génotypés peuvent être envisagées. Ce donneur est dit incompatible car un, deux ou trois antigènes du système HLA diffèrent du patient. Ensuite, nous décrivons la transplantation correspondant à l'haplotype parce que les antigènes HLA sont partiellement identiques.

Nous avons également des cas de transplantation provenant de donneurs non familiaux qui

présentent une incompatibilité allélique ou antigénique en nombre et en localisation potentiellement compatible avec une transplantation réussie vers un ou plusieurs antigènes du système HLA. Ici, le rapport bénéfice-risque détermine s'il faut utiliser ou non ces greffes.

Il existe 2 grands types de greffe allogéniques :

- La greffe avec conditionnement myéloablatif
- La greffe avec conditionnement non myéloablatif. [45;46;48]

➤ **La greffe avec conditionnement myéloablatif :**

Elle consiste, à détruire les cellules tumorales du receveur à l'aide d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie de haute intensité et d'immunosuppresseurs avant de greffer des cellules souches saines du donneur. Par conséquent, il a un effet myéloablatif et immunosuppresseur. Le système immunitaire du patient est alors remplacé par une greffe avec le système immunitaire du donneur, qui est capable de combattre les cellules tumorales restantes.

Cette approche stimule une réponse (GvL) du greffon à la tumeur, mais les effets secondaires liés à la chimiothérapie sont plus graves et l'utilisation de ce protocole est de moins en moins importante. [45;46;48]

➤ **La greffe avec conditionnement non myéloablatif :**

Elle évite la chimiothérapie de haute intensité. Préalablement à la greffe, le patient reçoit un traitement immunosuppresseur pour bloquer l'action des lymphocytes du receveur et tolérer la greffe en évitant le rejet de greffe. Cette greffe autorisée agit selon l'effet GvL sur les cellules tumorales du receveur. Cette stratégie fournit aux patients des outils supplémentaires (effets GVL) pour eux-mêmes pour combattre leur maladie tout en évitant la toxicité de la chimiothérapie de haute intensité. La transplantation avec conditionnement non myéloablatif est recommandée chez les patients âgés ou avec d'autres comorbidités qui mettent en danger une chimiothérapie à haute dose.

Les deux types de greffes allogéniques comportent un risque de complications infectieuses. Le taux de réussite dépend de plusieurs facteurs. Compatibilité HLA des donneurs et des receveurs. La nature de la maladie et son stade ; l'état de santé général du receveur.

Par conséquent, il est très difficile d'affirmer le potentiel d'une allogreffe réussie.

[45; 46; 48]

### **b. Indications :**

La greffe allogénique a des indications plus larges que la greffe autologue, mais la maladie hématologique reste prédominante.

La principale indication des greffes apparentées et non apparentées est la LAM, suivie de la LAL, du lymphome non hodgkinien, de la myélodysplasie et du myélome.

D'autres indications peuvent nécessiter le recours à des greffes allogéniques de CSH telles que B. Tumeurs solides, dysplasie constitutionnelle de la moelle osseuse, déficit immunitaire, hémoglobinoses du tissu hématopoïétique ou déficit enzymatique (maladie de Gaucher).

[30; 31;49]

### **c. Avantages et inconvénients des allogreffes :**

Le plus grand avantage de la greffe allogénique est l'effet GvL (graft-to-disease). Parce que la greffe provient d'un donneur différent du receveur.

Comme pour les greffes autologues, l'inconvénient de cette procédure allogénique est la toxicité associée au conditionnement myéloablatif. Avec le conditionnement non

myéloablatif, peu d'effets secondaires graves sont observés. Le rejet et le risque de GvH (maladie du greffon contre l'hôte) et d'infection sont également des risques de ce type de greffe.

[31;45]

En raison de ces complications, le taux de mortalité par greffe est d'environ 15 à 30 %. Cela dépend également de l'âge et des antécédents médicaux du patient, ainsi que du degré d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur. [31]

# **CHAPITRE III : PROTOCOLE D'AUTOGREFFE**

## **A. AVANT LA GREFFE :**

Donneur et receveur sont la même personne. Le malade, porteur dans la très grande majorité des cas d'une maladie maligne, bénéficie du prélèvement de CSH à un moment où l'on suppose que le volume tumoral correspondant à la maladie initiale est le plus faible possible: rémission complète dans les leucémies aiguës ou les lymphomes, très bonne réponse partielle dans les lymphomes ou les myélomes. Le plus souvent donc, le malade aura préalablement déjà subi un traitement cyto-réducteur et ce n'est qu'après avoir évalué l'efficacité du traitement sur le volume tumoral que la décision de recueil de CSH sera prise. [46]

## **B. LE DEROULEMENT DE LA GREFFE :**

### **1. Traitement du receveur :**

Ce traitement, appelé aussi « conditionnement », est réalisé dans les jours qui précèdent la greffe.

Ce traitement, le «conditionnement» n'a toutefois qu'un but éradicateur dans la très grande majorité des cas correspondant à des patients porteurs de maladies malignes. Dans les très rares cas de traitement de maladies auto-immunes. Ce conditionnement est bien entendu délivré dans un but d'immunosuppression visant en quelque sorte à «éradiquer l'auto-immunité». [46]

### **2. La réinjection des CSH au receveur :**

Elle se fait par voie veineuse au jour «zéro», après décongélation en bain-marie

### **3. La prise de greffe :**

Le conditionnement induit chez le malade une aplasie médullaire sévère tout à fait comparable aux aplasies post-thérapeutiques que l'on peut observer après toute chimiothérapie intensive.

La période d'aplasie est toutefois souvent plus courte qu'après **allogreffe** ce d'autant qu'il s'agit souvent de greffe de CSH issues du sang périphériques. La prise du greffon est assurée dans pratiquement tous les cas. [46]

## C. Processus d'autogreffe :

### 1. Greffons issus de la moelle osseuse :

Trois sites de prélèvement :

- **Crêtes iliaques :**

Cette zone représente un grand réservoir de moelle osseuse, où l'aspiration et la biopsie de la moelle osseuse (BOM) peuvent être effectuées simultanément. Par conséquent, il est possible de réaliser des études cytologiques et histologiques en même temps. Cette méthode présente l'avantage de ne pas avoir à transporter d'organes importants et permet d'effectuer la chirurgie hors du champ de vision du patient. La récolte se poursuit de 1h du matin à 1h30 du matin, permettant de récolter un nombre suffisant de cellules sans risque pour le donneur, assurant une récolte efficace de la moelle osseuse du receveur après la greffe. [50; 51]

- Le prélèvement consiste à prélever la moelle osseuse sous anesthésie générale chez l'enfant, éventuellement sous anesthésie péridurale chez l'adulte.

- Il est aspiré de la crête iliaque postérieure sous forme de prélèvement de 2-5 ml, pour un poids total de 10-15 ml/kg, typiquement 600-1100 ml. [46]

- L'objectif est de recueillir 3 à 4 x 10<sup>8</sup> cellules nucléés/kg. [52; 53]

- La ponction peut être réalisée au niveau de la crête iliaque antérieure (**Figure 21**), du sternum à 8-10 ans (**Figure 20**) et de la crête tibiale antérieure à moins de 4-5 ans. (**Figure21**)

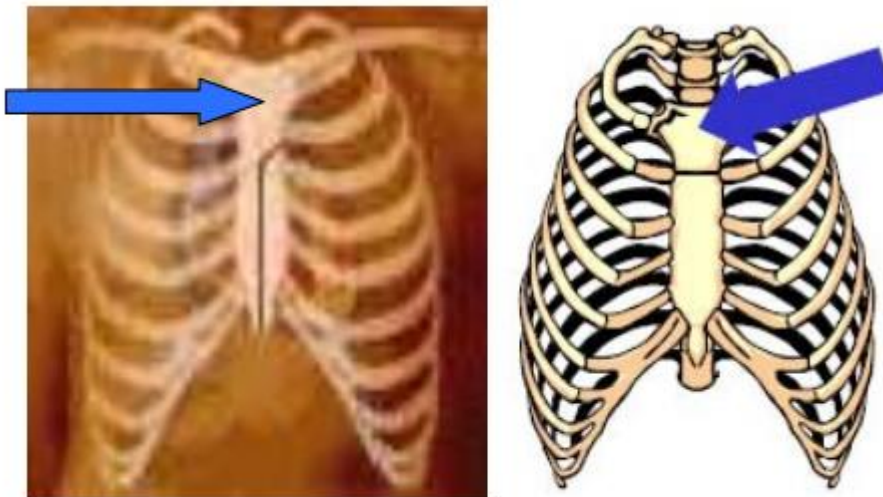




**Figure 20 : Prélèvement de MO au niveau des crêtes iliaque. [50]**

- **Sternum :**

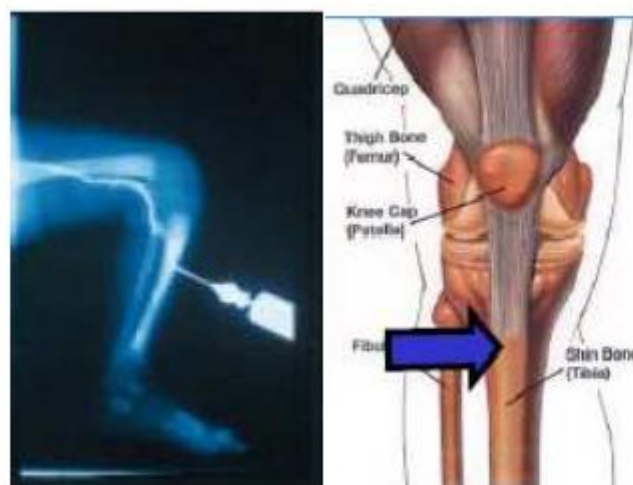
Plus précisément, dans la zone du sternum, au niveau du deuxième espace intercostal. Cette procédure est réservée aux patients de plus de 15 ans et ne permet que la biopsie de la moelle osseuse, pas la biopsie de la moelle osseuse. En raison de sa proximité avec le cœur et de la grande anxiété des patients, cette voie ne représente que 5 à 7 % des ponctions. [50]



**Figure 21 : Prélèvement de MO au niveau du sternum. [50]**

## ▪ **Tibia** :

Cet itinéraire est réservé aux enfants de moins de 18 mois et une seule ponction vertébrale est possible. [50]



**Figure 22 : Prélèvement de MO au niveau du tibia. [50]**

- Lors du prélèvement, la ponction est réalisée avec un trocart adapté à une utilisation avec une seringue luer lock. La moelle osseuse est aspirée et étalée sur plusieurs lames pour cytologie et/ou myélographie microscopique. Cela permet une compréhension quantitative et qualitative de la composition des greffons récoltés.

- Utilisez le même trocart pour une biopsie de la moelle osseuse. Après une éventuelle aspiration, pousser l'aiguille de 3 cm supplémentaires et récupérer le noyau médullaire. [33; 50 ; 54]

## **2. Greffons issus de sang de cordon ombilical ou sang placentaire :**

Le prélèvement du sang de cordon ombilical de CSH peuvent prélevé par 2 techniques :

La **première** préleve le sang de cordon dès qu'il est clampé [55], le placenta non encore drainé, la **deuxième** transporter le placenta et collecte le sang placentaire. [56 ; 57] (**Figure 23**)



**Figure 23 : Dispositif de prélèvement de sang placentaire de type Maco Pharma. [57]**

[58]

### **3. Greffons issus des cellules souches périphériques :**

Le parcours d'autogreffe des cellules souches périphériques se déroule en plusieurs étapes :

#### **3.1. Le prélèvement de cellules souches périphériques :**

Les différentes étapes du prélèvement sont les suivantes :

- La consultation pré-cytaphérèse.
- La mobilisation des cellules souches.
- La séance de cytaphérèse

#### **a. La consultation pré-cytaphérèse ou Avant le prélèvement de cellules souches périphériques :**

##### **❖ La date du prélèvement :**

Le médecin transplantateur proposera une date de prélèvement. Il tient compte de l'état de santé du patient, de ses besoins et de l'organisation de la greffe à venir.

**Remarque** : Si pour des raisons personnelles, familiales ou professionnelles ce n'est pas une option pour le patient, il peut en discuter avec le médecin responsable. Une fois cette date fixée avec leur consentement, il ne peut plus la modifier, sauf cas exceptionnel. En fait, l'organisation de la préparation du patient à une greffe en dépend. [59]

##### **❖ La préparation au prélèvement :**

- Le Centre donneur propose des visites avec des hématologues qui vont :
  - Expliquer le don de cellules souches périphériques et répondre aux questions.
  - Prescrire des facteurs de croissance.
  - Organiser des injections sous-cutanées.
  - Laisser les coordonnées d'un professionnel de santé disponible à tout moment.
- Le centre donneur organise alors des consultations avec le médecin responsable de la cytaphérèse, qui va :

- Évaluer l'état des veines.
- Expliquer la procédure de prélèvement ;
- Effectuez toutes les recherches nécessaires pour déterminer la capacité à donner.
- Un bilan sanguin sérologique comportant la recherche obligatoire des marqueurs biologiques d'infection (Virus HIV 1 et 2, HTLV 1 et 2, Hépatites B et C, Syphilis).  
Ce bilan doit être réalisé dans les trente jours qui précèdent le prélèvement.

Il s'agit d'une étape importante avant de commencer à préparer un patient pour une greffe, et doit être fait dans un mois qui précède le don de cellules souches périphériques. [59]

### **b. La mobilisation / Prélèvement de cellules souches périphériques :**

Les cellules souches se situent dans la moelle osseuse. Pour les prélever, il faut les faire migrer ces cellules de la moelle vers le sang. Cette première étape s'appelle **la mobilisation** des cellules souches.

Tout d'abord, un cathéter central sera posé : sa fonction est de faciliter l'administration de la chimiothérapie.

La phase de mobilisation commence par l'administration du traitement de la chimiothérapie (Consiste à administrer un ou plusieurs agents chimiothérapeutiques pour combattre les cellules tumorales présentes au sein de l'organisme. Elle est entièrement adaptée à chaque patient, en fonction des caractéristiques de la tumeur à traiter) en perfusion d'une heure, deux jours de suite. Cette chimiothérapie induit le plus souvent une courte période d'aplasie (Ensemble de pathologie qui se caractérisent par une incapacité de la moelle osseuse à produire les cellules sanguines (les globules rouges, les polynucléaires neutrophiles qui sont des globules blancs et les plaquettes).

Quelques jours après l'administration de la chimiothérapie, un facteur de croissance (G-CSF), qui stimule la production de moelle osseuse, sera administré par voie sous-cutanée une à deux fois par jour pendant 4-5 jours, jusqu'au recueil des cellules souches périphériques. Ce facteur permet aux CS de la moelle osseuse d'être libérées dans la circulation sanguine.

L'administration du facteur de croissance (G-CSF) peut entraîner :

- Des symptômes similaires à ceux d'une légère grippe, Leur intensité est variable et disparaît à l'ingestion de Paracétamol.
- Des douleurs osseuses : des médicaments peuvent être administrés pour atténuer cette douleur. [60]

**La deuxième étape :** Consiste après quelques jours, à faire des contrôles de la numération.

Dès que le taux de globules blancs est suffisant, le patient sera hospitalisé dans le service d'hématologie pendant 3 ou 4 jours. Les médecins vérifieront d'abord le taux de cellules souches (CD34). [60]

**La troisième étape :** Cette phase se réalise après une cure de chimiothérapie. Au moment de la sortie d'aplasie, une numération des cellules souches (CD34) sera réalisée à l'hôpital et si leur nombre est suffisant, le patient sera hospitalisé pour la cytophérèse. [60]

### **c. La séance de cytophérèse ou Collecte des cellules souches :**

Elle se déroule dans l'unité de cytophérèse en présence d'un infirmier formé à la cytophérèse et d'un médecin de l'unité du centre de greffe.

**L'objectif** de cette étape est le recueil des cellules souches dans la circulation sanguine.

Le recueil est réalisé par une technique simple, la cytophérèse. En amont de cette étape, l'infirmier évalue le capital veineux périphérique ; s'il est insuffisant, un cathéter double voie sera posé au pli de l'aîne juste avant le recueil et enlevé immédiatement après.

Le sang recueilli par ce cathéter passera dans la machine qui collecte les cellules souches périphériques puis toutes les autres cellules (plaquettes, globules rouges, globules blancs) seront réinjectées par le cathéter central. Le prélèvement est totalement indolore et la séance est en règle générale bien tolérée.

Un kit stérile à usage unique est utilisé à chaque séance de cytophérèse. [59]



**Figure 24 : Séance de cytophérèse\*. [63]**

*\*Cette machine va prélever spécifiquement les cellules souches dans le sang. Deux voies veineuses sont nécessaires pour cette technique : l'une permet l'entrée du sang dans le séparateur, l'autre sa restitution.*

Le patient est installé dans un lit en position allongé pendant toute la durée du recueil (entre trois et cinq heures) et un séparateur de cellules se trouve à côté de la tête du lit.

Le séparateur de cellules est une machine qui permet de séparer les différentes cellules du sang par une technique de centrifugation. [59]

❖ Les quelques réactions inconfortables possibles durant le prélèvement sont :

- ✓ Une fatigue,
- ✓ Une céphalé (maux de tête),
- ✓ Des crampes,

- ✓ Une sensation de froid,
- ✓ Parfois quelques fourmillements des membres qui cèdent avec des traitements appropriés.

Une surveillance du pouls et la tension artérielle est réalisée durant le prélèvement.

Le patient se sent fatigué dans les jours qui suivent le prélèvement mais les cellules souches vont se reconstituer très vite et cette fatigue ne durera pas.

Le nombre des cellules souches prélevées dépendra de poids du patient et la quantité souhaitée pour la greffe. Ainsi, en fonction du nombre de cellules demandé par le médecin greffeur, et du nombre prélevé (dosage des CD34). [59]

Le recueil peut être renouvelé plusieurs jours de suite (maximum quatre jours) jusqu'à ce que le nombre de cellules souches prélevées soit suffisant. Un à trois séances peut être nécessaires à 24 h d'intervalle. La poche prélevée sera envoyée à l'unité de thérapie cellulaire du centre de greffe pour évaluer la richesse et la qualité du prélèvement en vue d'une congélation pour la réinjection au moment de la greffe. (Figure 24) [61 ; 62]

L'Agence biomédicale souscrit une assurance complémentaire pour le prélèvement et ses conséquences éventuelles. Cette assurance est valable 10 ans à compter du début de la perfusion du facteur de croissance.



**Remarque :** Le secrétariat des donateurs fournira deux questionnaires de « Suivi après don de cellules souches périphériques ». Il est important de les remplir : le jour de votre prélèvement direct et le mois suivant.

Ces questionnaires ont pour but de recueillir les commentaires du patient pour améliorer le cadre d'information, de préparation, de prise en charge et de suivi de Cellules souches périphériques. [59]

*La mobilisation et la cytophérèse ont lieu pendant une hospitalisation de 10-15 jours.*

*---->> Pour les patients, la greffe représente un grand espoir de guérison. Le transplantateur a décidé de prélever des cellules souches périphériques pour former le greffon nécessaire au patient. [59]*

### **3.2. Après le prélèvement de cellules souches périphériques :**

Une fois le prélèvement terminé, Les greffons composés de cellules souches périphériques sont acheminés vers un hôpital de transplantation où le patient est transfusé. Les suites d'un prélèvement de cellules souches périphériques sont simples. Les cellules souches seront bientôt mises à jour dans la moelle osseuse. Cependant, le patient peut sentir fatigué le lendemain.

Un arrêt de travail, dont la durée est déterminée par le médecin, peut être délivré le cas échéant. Il dépasse rarement quelques jours. [59]

### **3.3. Congélation du greffon :**

Les cellules souches périphériques qui sont prélevées constituent le greffon. Elles sont congelées et conservées jusqu'à la date de l'autogreffe dans un laboratoire de thérapie cellulaire.

### **3.4. Conditionnement pré-greffe :**

Le conditionnement pré-greffe à lieu au moins six semaines après le recueil des cellules souches périphériques.

Le conditionnement pré-greffe est un traitement intensif qui est adapté à la pathologie traitée, à l'âge et aux antécédents médicaux ; il consiste en une chimiothérapie (4 jours), associée à du sérum anti-lymphocytaire (5 jours). Son objectif est d'éliminer les cellules « auto-réactives », les cellules à l'origine de la maladie.

À la suite de cette chimiothérapie, l'organisme comptera moins de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes : c'est ce que l'on appelle l'aplasie. La durée de la période d'aplasie varie entre 10 et 15 jours en fonction des personnes.

Pendant cette période, le risque infectieux est augmenté car les défenses immunitaires sont très faibles. Afin de limiter ce risque, le patient sera dans secteur protégé (chambre stérile) ; le personnel et les visiteurs porteront un masque, une charlotte, et une surblouse. [59]

### **3.5. Réinjection des cellules souches périphériques (CSP) :**

Après la fin de la chimiothérapie, les cellules souches périphériques (greffon) sont décongelées au laboratoire de thérapie cellulaire et réinjectées dans le sang ; ce processus est appelé autogreffe. L'autogreffe se déroule via le cathéter central ; elle dure entre 30 minutes et une heure environ, selon le volume du greffon.

Cette opération permet de limiter la durée de la période d'aplasie et est à l'origine de l'apparition de nouvelles cellules sanguines et immunitaires, remplaçant les cellules originelles du système immunitaire, qui ont été éliminées par la chimiothérapie. [60]

### **3.6. Effets secondaires et leur prévention :**

La chimiothérapie de conditionnement peut entraîner des effets secondaires, tels que :

- ✓ Nausées,
- ✓ Vomissements,
- ✓ Troubles du transit (diarrhées ou constipation),
- ✓ Mucites (inflammation de la muqueuse buccale et de la gorge),
- ✓ Fatigue intense,
- ✓ Chute des cheveux,
- ✓ Risque de stérilité.
- ✓ Elle entraîne aussi une période d'aplasie : des transfusions de sang sont parfois nécessaires pour augmenter le taux de globules rouges.

L'administration du sérum anti-lymphocytaire peut entraîner un syndrome pseudo grippal (fièvre, douleurs, frissons...).

Des médicaments pour lutter contre les nausées, les vomissements et les douleurs éventuelles, Ils seront administrés systématiquement pour prévenir les effets secondaires des traitements.

[59]

### **3.7. L'hospitalisation en chambre stérile**

Lors de l'hospitalisation en chambre stérile, le personnel soignant prendra des mesures d'hygiène strictes. Des consignes seront données au patient et à leur famille.

### ❖ Vie quotidienne :

Il est recommandé de prévoir quelques objets personnels pour le séjour en chambre stérile :

- Change pour sept jours au minimum : sept tenues, sous-vêtements et sept pyjamas supportant le lavage à 60° et le repassage. Si personne de l'entourage du patient ne peut gérer ses linges, l'hôpital fournira des tenues jetables ou des chemises d'hôpital pendant le séjour ;
- Gilet ou polaire ;
- Chaussons : neufs ou peu utilisés et lavés (si possible, deux paires : par exemple, exemple un pair de claquette et un pair de chausson) ;
- Produits de toilette : aucun (l'hôpital fournira serviettes et gants jetables, bain de bouche et brosse à dent chirurgicale, crème hydratante, savon doux).
- Maquillage et déodorant non autorisés ;
- Possibilité d'apporter : coupe-ongle, boules quiès, cache-yeux pour la nuit, lampe de chevet sans tissu (plastique ou métal) ;
- Pour les hommes : rasoir électrique ;
- Pour les femmes : foulard, turban ;
- Eviter d'emmener bijoux, argent liquide, chéquier...
- Disposition gratuitement télévision et WI-FI ; il peut apporter son ordinateur et tablette, ainsi que son téléphone portable. [59]

Il peut aussi apporter :

- Lecteur DVD, consoles de jeux, radio-cd, lecteur mp3...
- Livre, magazine (de préférence sous blister ou venant du milieu de la pile et neuf)
- Photos personnelles, posters ;
- Documents personnels mis sous feuille plastique, stylos ;

- Couture, tricot si pelote neuve ou très récente.

En revanche, les journaux ou livres en papier recyclé, les plantes et fleurs coupées ne sont pas autorisés.

#### ❖ **Hygiène :**

Il est demandé au patient de venir le jour de l'entrée sans aucun vernis à ongle, ou faux ongles. Durant l'hospitalisation, il demandera d'avoir une hygiène quotidienne et soigneuse, et de changer de vêtements tous les jours (pyjama inclus). Une visite d'une chambre peut être organisée avant l'arrivage du patient dans le service, n'hésitez pas à prendre contact avec les personnels. [59]

#### ❖ **Visite :**

Les visites sont limitées à deux personnes en même temps dans la chambre.

Plusieurs visiteurs peuvent néanmoins venir le même jour.

Pour la première visite, les visiteurs devront s'adresser à l'équipe soignante qui leur expliquera le protocole d'habillement. Les objets venant de l'extérieur (ordinateur, téléphone ...) devront impérativement être confiés au personnel soignant pour nettoyage avant de rentrer dans la chambre.

Les visiteurs peuvent être présents pendant la chimiothérapie ou pendant l'autogreffe. [59]

#### ❖ **Alimentation :**

Avant, pendant et après l'autogreffe des mesures d'hygiène particulières doivent être mises en place afin d'éviter tout épisode de contamination par l'alimentation. Pour ces raisons, le patient aura un suivi régulier et spécifique de la part des diététiciens : ils adapteront un régime et répondront aux questions.

En particulier, avant l'autogreffe l'état nutritionnel est surveillé afin de prévenir tout épisode de dénutrition ; en effet, la dénutrition préalable à l'autogreffe augmente le temps de sortie d'aplasie.

Pendant la greffe, en fonction des effets secondaires rencontrés, les apports caloricoazotés

peuvent être insuffisants. L'alimentation sera « protégée » afin d'éviter tout risque de contamination par l'alimentation et adaptée aux besoins et aux effets secondaires ressentis (avec plus ou moins recours à une alimentation artificielle).

Lorsque un congélateur est disponible dans le service, le patient pourra apporter ou faire apporter des denrées alimentaires sous certaines conditions : en quantité raisonnable, sous forme d'aliments ou boissons industriels (de grande surface), en conditionnement individuel ou réduit. S'il s'agit de produits surgelés le temps du transport doit être inférieur à vingt minutes en sac isotherme (son achat est possible à proximité de l'hôpital). Les produits faits « maisons », de boulangerie ou boucherie sont interdits.

Au moment de la sortie de l'hôpital le diététicien, en concertation avec l'équipe médicale, donnera au patient des conseils sur l'hygiène alimentaire. [59]

### **3.8. Suivi psychologique :**

Cette période d'hospitalisation peut être difficile à accepter et à supporter : en parler peut lui apporter du réconfort. Une psychologue est à disposition du patient et à celle de leur proches : si le patient souhaite la rencontrer, il faut à ne pas hésiter à en faire la demande. S'il est déjà suivi dans son service référent, le psychologue pourra maintenir le lien dans l'unité de greffe.

### **3.9. Sortie :**

La sortie est déterminée par l'équipe médicale en fonction du taux de globules blancs et de l'état général. Il est possible qu'avant le retour au domicile, une poursuite d'hospitalisation dans le service référent soit nécessaire.

Le patient reverra le diététicien du service quelques jours avant la sortie. Il le donnera des conseils alimentaires pour le retour à la maison ainsi qu'un livret de sortie diététique.

Il lui conseille d'éviter les lieux publics type centres commerciaux, transports en communs, zones de chantiers...etc. pendant les trois semaines qui suivent la sortie.

De plus il est recommandé de porter un masque lors de déplacements.

Des précisions sur le suivi médical et les soins infirmiers seront données lors de la sortie, par le médecin et/ou l'infirmier référent.

Lors de le retour à domicile, il se peut que le patient ressenti une certaine fatigue, notamment physique. Elle diminuera au fur et à mesure. En concertation avec l'équipe médicale, une ordonnance de kinésithérapie pourra être prescrite. Après la sortie, le patient reverra le médecin spécialiste de service référent pour le suivi. [59]

### **3.10. Calendrier de suivi :**

Avant l'autogreffe de cellules souches périphériques une série d'examens est faite pour évaluer l'état de santé : On trouve la liste dans le tableau ci-dessous.

Le moment du bilan pré-autogreffe correspond à la colonne M0 (mois zéro). Par la suite, un suivi régulier : pendant la première année des exams seront effectués tous les trois mois (M3, M6, M9, M12) lors d'une hospitalisation ; dans certains cas, ces examens peuvent être effectués lors d'une consultation.

Par la suite, des examens tous les six mois (M18, M24, M30, M36, M42, M48, M54, M60).

Les examens dans la colonne en gris sont effectués à chaque visite de suivi.

Après cinq ans de l'autogreffe les examens auront lieu une fois par an ; après dix ans ils seront effectués tous les deux ans. [59]

Date prévue	1 an					2 ans		3 ans		4 ans		5 ans		5/10 ans	Après 10 ans
	M0	M3	M6	M9	M 12	M 18	M 24	M 30	M 36	M 42	M 48	M 54	M 60	1 fois/an	1 fois/ 2 ans
Examen clinique (médecin spécialiste)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scores fonctionnels	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	X	X	X	X
Bilans biologiques (sanguins et urinaires)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	X	X
Holter ECG	X				X		X		X		X		X	X	X
Echo cœur	X		X		X	X	X		X		X		X	X	X
IRM cardiaque	X				X		X		X		X		X	X	X
Radio poumons	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de marche	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EFR	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Scanner pulmonaire	x				x		x		x		X		X	X 1 an/2	X
Consultation stomato + panoramique dentaire	X				X		X		X		X		X	X	X
Consultation ORL	X				X		X		x		x		x	x	x
Consultation diététicienne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	x	x	x	x
Consultation ophtalmo	X				X		X		X		x		x	x	x
Consultation gynécologie	X						X		X		x		x	x	x
Mammographie	X						X				x			x	x
Kinésithérapie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Figure 25 : Les examens de suivi des patients autogreffés pendant 5 ans. [59]

### 3.11. Consignes vaccinales :

Après la greffe, certaines vaccinations sont à faire ou à refaire et s'échelonnent entre le 6ème et 24ème mois après la greffe. Il n'y a pas d'intérêt à débiter les vaccins avant le troisième mois post-greffe  
Recommandations de vaccination : pneumocoque, diphtérie-tétanos-polio (DTP), haemophilus, coqueluche et hépatite B, vaccin antigrippal trivalent inactivé annuel, méningocoque C, hépatite A (en cas de voyage en pays où la maladie est présente), papillomavirus (à partir de 6-12 mois après la greffe).

À partir de deux ans de post-greffe peuvent être envisagés en fonction du contexte clinique: varicelle, rougeole-oreillons-rubéole (ROR), fièvre jaune.



Le vaccin contre la tuberculose (BCG) et le vaccin oral contre la polio sont contreindiqués. Il est conseillé à l'entourage proche d'être à jour de ses vaccins et se faire vacciner contre la grippe saisonnière.

Ces vaccinations peuvent être réalisées par le médecin traitant ou un infirmier libéral. [59]

## **D. PROCÉDES DE L'AUTOGREFFE :**

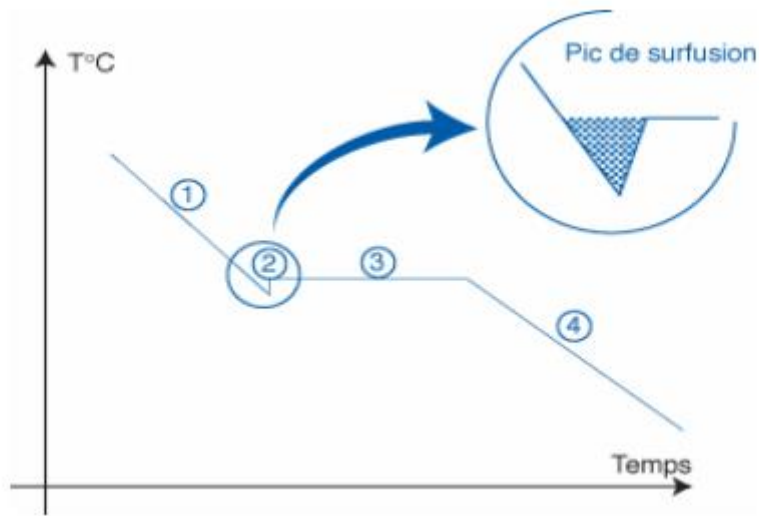
### **1. Conditionnement pré-greffe :**

#### **1.1. Cryoconservation et décongélation :**

La cryoconservation est un procédé où des cellules ou tissus entiers sont conservés en les refroidissant à très basse température, typiquement 77 K ou  $-196\text{ °C}$  (le point d'ébullition de l'azote liquide). À ces températures extrêmement basses, toute activité biologique est suspendue, y compris les réactions biologiques qui provoqueraient la mort cellulaire.

La cryoconservation est basée sur une méthode de chute de température contrôlée et se compose de deux phases.

- ✚ Le premier est la cryoscopie, c'est une méthode d'abaissement du point de congélation, qui est représentée par une courbe de refroidissement, elle-même constituée de quatre phases (**Figure 26**) et automatisée. [57] (**Figure 27**)



**Figure 26 : Convexe de refroidissement. [57]**



**Figure 27 : Machine pour la congélation du sang. [57]**

- La 2ème est le stockage ou bien la conservation dans l'azote liquide ou gazeux. (Figure 27)

Ces techniques permettent de conserver le greffon pendant des décennies.

Ils utilisent un cryoprotecteur DMSO (diméthylsulfoxyde), qui est non dénuée d'une toxicité lorsqu'il est réinjecté au patient lors d'une greffe (symptômes allergiques). Le protocole de purge utilisé lors de la décongélation réduit cette toxicité. [64]



**Figure 28 : Appareil de Stockage en azote gazeux (-130°) ou liquide (-180°) type Benjamin Delessert. [57]**

## **1.2. Evaluation de la maladie résiduelle :**

La principale limite théorique de la greffe autologue provient de la possibilité pour les cellules tumorales de contaminer le greffon lors du prélèvement en raison de la présence de lésions résiduelles importantes lors de la mobilisation. Dans la plupart des cas, des prélèvements ont été effectués sur le patient au cours du cycle de traitement, permettant d'obtenir une réponse tumorale plus ou moins importante. Les lésions résiduelles sont quantifiées à chaque étape du traitement. Elle peut être déterminée par des tests immunophénotypiques et/ou par cytométrie en flux, techniques de cytogénétique. [65]

## **1.3. Le traitement ex vivo des greffons :**

Ce traitement réduit le risque de réinjection du greffon contaminé par une tumeur à un patient. [66]

Deux techniques permettent la purification.

- Une sélection négative qui élimine les cellules tumorales du greffon
- Une sélection positive qui sélectionne les cellules CD34+. Par exemple, dans le domaine clinique, des trieurs de cellules sont utilisés.

D'autres méthodes, y compris la purification in vitro et in vivo, sont actuellement en cours d'évaluation.



**Figure 29 : Tri cellulaire à usage clinique. [57]**

### **1.3.1. Sélection négative :**

Cela peut être fait par un traitement chimique ou immunologique. La justification de la chimiothérapie est basée sur la différence de sensibilité aux agents chimiothérapeutiques entre les cellules progénitrices normales et leucémiques. Cependant, les cellules progénitrices hématopoïétiques et les cellules leucémiques résiduelles présentent une sensibilité similaire aux différents produits utilisés (dérivés de cyclophosphamide tels que le 4-hydroperoxycyclophosphamide et le leflunomide). [67] On observe donc plus de 95% de destruction des progéniteurs. Ceci est associé à une sortie plus longue d'aplasie, à des complications infectieuses et à un soutien transfusionnel plus important. [68] D'autre part, après purification chimique du greffon, des cellules progénitrices saines peuvent être multipliées avec ex vivo. Cela devrait accélérer la récupération de l'hématopoïèse après la greffe. [69] Cependant, dans la pratique, la purge chimique est rarement utilisée.

### **1.3.2. Sélection positive :**

Il est possible d'isoler des cellules CD34+ normales à partir de cellules tumorales contaminées. [70, 71]

### **1.3.3. Expansion ex vivo :**

Plusieurs méthodes multiplient les cellules souches pour augmenter le potentiel thérapeutique et/ou le taux de reconstitution hématopoïétique. [72] Les principes de manipulation ex vivo de greffons sont actuellement dans le champ des possibles grâce à une large gamme de cytokines hématopoïétiques. [73] et réduit considérablement la durée de la neutropénie et de la thrombopénie induites par la chimiothérapie de résection de la moelle osseuse (myelo-ablative). [74]

Certaines techniques semblent prometteuses, mais elles n'ont pas encore été utilisées. Les cellules progénitrices de mégacaryocytes, lorsqu'elles sont réinjectées à un patient, réduisent, voire éliminent, le soutien à la transfusion plaquettaire post-transplantation. [75] et les cellules souches mésenchymateuses, thérapie cellulaire prometteuses mais en cours d'évaluation. [76]

### **1.3.4. Avenir : la purge < in vitro >, et/ou < in vivo > :**

La purge est étudiée depuis près de 20 ans dans l'espoir de réduire l'incidence de récurrence des greffes autologues. Il existe différentes méthodes de purification.

La valeur de la purification, [77] théoriquement étayée par la preuve que les cellules greffées peuvent avoir été la cause directe de la récurrence, est régulièrement revue. Le coût élevé des techniques de la purge et le risque suspect d'infection [78] n'ont pas permis le développement d'un trop grand nombre d'essais cliniques randomisés. Les patients qui ont subi un myélome multiple n'ont pas montré d'effet prolongeant la vie des patients. [79]

La purge : Consiste à prélever des cellules souches périphériques d'un patient selon une séquence de traitement visant à mettre le patient dans un état de maladie résiduelle minimale. Etudes randomisées comparant la purification : in vivo avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) et la purification ex vivo avec la CD34. [80]

#### **1.4. Conditionnement :**

L'efficacité des greffes autologues dépend des effets cytotoxiques et d'absence de la toxicité des agents utilisés pour le conditionnement, les choix de conditionnement sont donc faits par ces deux approches. [81]

Encore une fois, certains conditionnements utilisent l'irradiation corporelle totale (ICT). En développant des anticorps monoclonaux actifs contre les cellules tumorales (comme le rituximab dans le lymphome), à courte durée d'action et à courte demi-vie comme l'iode <sup>131</sup> (<sup>131</sup>I-tositumomab, Bexxar®) et l'yttrium90 (<sup>131</sup>I-tositumomab, Bexxar®) Il est désormais possible de se lier à des composés radioactifs avec. 90Y-Ibritumomab, Zevalin).

Leur utilisation dans le conditionnement des greffons autologues [82] a montré des effets intéressants sans augmentation significative de la toxicité. Des essais randomisés identifient l'emplacement de ces composés dans le conditionnement des implants autologues. La réalisation en continu de deux pièces autologues (autologue en tandem ou double autologue) à deux ou trois mois d'intervalle connaît un développement important.

#### **2. Prétraitement et administration du greffon :**

La date de greffe est indiquée par J0. Les cellules sont délivrées en 1 à 4 heures par voie veineuse centrale, comme une transfusion sanguine, selon la quantité de greffon et le poids du receveur. Avant la perfusion, les patients sont prémédiqués au paracétamol pour prévenir certaines réactions : réactions anaphylactiques, surcharge volémique, telles sont les principales complications liées à l'administration. [83]

#### **3. Phase neutropénique :**

Pendant cette période (2 à 4 semaines), le système immunitaire du patient est inefficace. Les soins et l'antibioprophylaxie empirique sont la base du succès à ce stade. [84]

#### **4. Phase de prise de greffe :**

Contrairement aux greffes d'organes à fonctionnement rapide, les cellules souches périphériques doivent d'abord être mobilisées, collectées, proliférées et enfin transplantées,

pour parvenir à une reconstitution complète. [85]

Pendant ce temps, le processus de guérison commence par la résolution de la mucosite et des autres lésions acquises lors du conditionnement. La fièvre commence à tomber et l'infection devient moins fréquente. Le plus grand défi est maintenant la prophylaxie et la prévention des infections virales, en particulier le cytomégalovirus. [86]

### **5. Phase post-greffe :**

Cette période dure des mois à des années et entraîne des complications.



**CHAPITRE IV :**  
**INDICATIONS D'AUTOGREFFE DES**  
**CELLULES**  
**SOUCHES PERIPHERIQUES**

Dans la mesure où le principe d'intensification thérapeutique dans le cadre des maladies malignes est basé sur le concept du rapport «dose/intensité», l'on peut concevoir que les indications des greffes autologues de CSP sont étendues à la quasi-totalité de ces maladies.

### A. INDICATIONS DES HEMOPATHIES MALIGNES :

Les indications de greffe autologue de CSP sont désormais correctement identifiées, mais sont parfois remises en cause au fur et à mesure de l'émergence de nouveaux traitements. Dans certains cas, le but avoué de l'intervention n'est pas forcément la guérison, mais franchement la prolongation de la survie du patient dans des conditions favorables.

Les indications reconnues sont les myélomes, les lymphomes, les lymphomes folliculaires récidivants ou réfractaires et les lymphomes de Hodgkin, les leucémies aiguës myéloïdes.

La répartition des indications est représentée sur la figure ci-dessous. [87] (Figure 30)

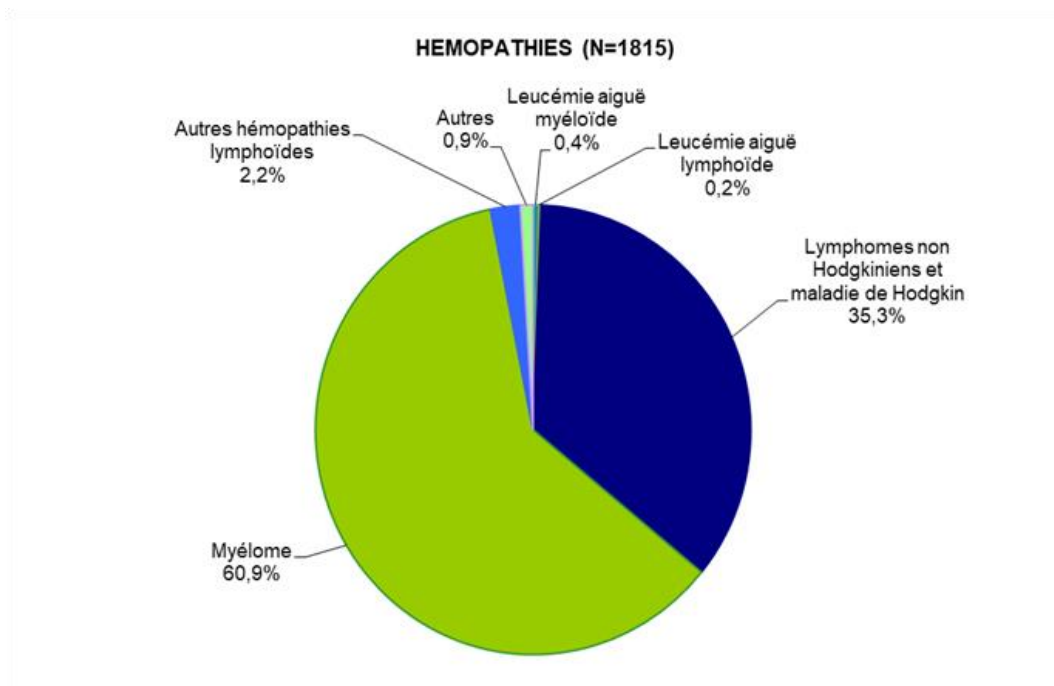


Figure 30 : Répartition diagnostique des patients ayant subi une greffe de CSP autologue en 2021 (hémopathies). [87]

**Tableau 1 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSP en 2021 (hémopathies). [87]**

	Nombre	Pourcentage
Leucémie aiguë myéloïde	8	0,4%
Leucémie aiguë lymphoïde	3	0,2%
Lymphomes non Hodgkiniens et maladie de Hodgkin	641	35,3%
Myélome	1106	60,9%
Autres hémopathies lymphoïdes	40	2,2%
Autres	17	0,9%
<b>Total</b>	<b>1815</b>	<b>100,0%</b>

### **1. Myélome :**

Le myélome est la première indication d'autogreffe dans les maladies hématologiques et représente 42 % des indications de cette procédure. Le myélome autologue présente des avantages évidents par rapport à la chimiothérapie traditionnelle [88] mais ne guérit pas. [89].

### **2. Lymphomes non hodgkiniens (LNH) :**

Ils représentent 38 % des greffes autologues européennes. Le conditionnement le plus connu et le couramment utilisé est un schéma de chimiothérapie combiné appelé BEAM. À l'exception des essais randomisés, il n'y a pas d'indication de thérapie extracorporelle. La localisation de la radiothérapie complémentaire reste à évaluer, ainsi que l'association avec des anticorps monoclonaux (radiomarqués ou non). [90]

## **2.1. LNH de haut grade en rechute :**

Depuis l'étude PARMA, [91] qui excluait les rechutes réfractaires, les CSP autologues sont devenues le traitement de référence du LNH agressif en rechute sensible à la chimiothérapie. À 5 ans, la survie sans événement avec la chimiothérapie conventionnelle était de 46 % contre 12 % ( $p = 0,001$ ) et la survie globale était de 53 % contre 32 % ( $p = 0,038$ ). Le groupe français GELA a également démontré le bénéfice d'une chimiothérapie intensive pré-sauvetage, avec 21% de survie sans événement à 2 ans chez les patients greffés d'emblée, contre 38% chez les patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure ( $p = 0,01$ ). [92] Des études s'intéressent actuellement à l'intérêt du Rituximab lors du traitement de rattrapage et lors de la greffe.

## **2.2. LNH de haut grade en première ligne :**

La place de l'intensification du traitement de première ligne dans le LNH de haut grade reste un sujet de débat contradictoire. [93 ; 94]

### **• LNH folliculaires en rechute :**

Au fur et à mesure que le LNH folliculaire progresse, les traitements conventionnels permettent d'obtenir des rémissions moins fréquentes et plus courtes. La littérature recommande l'autogreffe chez les patients réfractaires ou récidivants. [95] Cependant, ceci est basé sur des recherches historiques et incontrôlées. À ce stade de la maladie, divers facteurs peuvent influencer sur l'interprétation. Parmi eux, la transmission de l'élimination efficace des cellules bcl2 positives évaluée par PCR était très impressionnante : dans une étude, cette élimination était possible chez 48 patients (42 %). Bénéficié 83 à 19% ( $p < 0,001$ ). [96] En cas de deuxième récurrence chimiosensible, les bénéfices sont nets même après des modifications histologiques, qui sont les critères classiques de mauvais pronostic.

### **• LNH folliculaire en première ligne :**

Diverses études aux profils similaires [97] n'estiment que la greffe autologue dans cette situation présente des avantages en termes de durée de réponse et/ou de survie.

Dans GOELAMS, la survie a atteint 61 % avec la survie sans progression, contre 27 % avec un traitement conventionnel, sans bénéfice de survie. L'incidence cumulée de 8 % des myélodysplasies est particulièrement problématique. Par conséquent, les greffes autologues peuvent faire partie de l'arme du traitement de première intention s'il existe de nombreux facteurs de mauvais pronostic au moment du diagnostic des patients atteints de lymphome folliculaire de moins de 65 ans. Cependant, rien ne prouve sa supériorité en termes de survie. Cette indication a été réévaluée avec le rituximab en initiation et en maintenance.

## **3. Lymphome hodgkinien (LH) :**

La greffe autologue est pratiquée pour trois indications majeures depuis le milieu des années 1980. Il s'agit d'une maladie réfractaire, d'une maladie récidivante ou, plus rarement, d'une maladie avec un facteur de mauvais pronostic dès le début. Les forfaits variables continueront à utiliser BEAM ou CBV (cyclophosphamide, carmustine, étoposide).

### **3.1. Patients réfractaires ou en rechute :**

SFGM-TC a rapporté un taux de survie globale à 5 ans de 35 % et une SSE de 25 % , 86 patients 91 % avaient une maladie évolutive. [98] La littérature ne fournit principalement qu'une petite série et s'attend à une survie sans progression à 5 ans d'environ 30 % chez les patients réfractaires. [99] Dans les deux situations, des plateaux sont apparus qui donnent aux patients l'espoir d'un traitement. Une étude européenne a comparé 161 patients en rechute vulnérables à la chimiothérapie EAM à la dexaméthasone-B avec des améliorations supplémentaires à deux cycles par rapport aux greffes autologues conditionnelles BEAM.

### **3.2. En première ligne :**

Actuellement, il ne semble pas y avoir d'indice dans la première ligne. Une étude européenne randomisée [100] n'a pas montré le bénéfice du rehaussement de la greffe autologue par rapport à la chimiothérapie standard en termes de SSE et de survie.

### **4. Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) :**

Actuellement, de nombreuses études sont disponibles. Par rapport à la chimiothérapie, les CSP autologues ont amélioré la survie sans maladie (DFS) dans deux études, mais pas dans les deux autres études. [101] Les bénéfices ne se reflètent pas sur la survie, bien qu'elle soit encore bien supérieure à celle des greffes allogéniques, elle provient d'un taux de récurrence réduit. L'autotransplantation souffre de réels problèmes de faisabilité. Seuls 50 à 80 % des patients bénéficient d'une procédure théoriquement planifiée en raison d'un taux élevé de récurrence précoce ou d'un prélèvement de greffe manqué. Rappelons qu'une deuxième greffe autologue lors d'une deuxième rémission complète chez un patient en rechute ou réfractaire peut fournir un taux de survie sans récurrence de 20 à 50 % en 3 ans, malgré l'absence de bénéfices statistiques en termes de survie. [102]

### **5. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :**

Les bénéfices de la greffe LAL chez l'adulte restent très controversés. [103] Les taux de survie sans maladie et de récurrence rapportés dans des essais randomisés rarement disponibles varient de 28 à 40 % et de 55 à 60 %, respectivement, sur 3 ans. [104 ; 105]

Cependant, le concept de rémission complète permanente de LAL doit être retenu lorsque le signal moléculaire de la maladie disparaît du greffon réinjecté. Bien que les études actuelles soutiennent principalement la transplantation allogénique et les thérapies ciblées, les avantages potentiels de la transplantation autologue sans lésion résiduelle dans la LAL adulte n'ont pas encore été évalués de manière adéquate.

### **6. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

Définitions de nouveaux facteurs de mauvais pronostic (marqueur membranaire positif CD38, expression de ZAP70, absence de mutations dans des parties variables de la chaîne lourde des

immunoglobulines, et présence de délétions 11 q22-23 et 17p) et fludarabine, alemtuzumab, ou atténué L'utilisation de nouveaux thérapeutiques, telles que les greffes allogéniques conditionnées chimiotropes, compliquent grandement l'adaptation des greffes autologues. [106] Surtout celles des molécules, semble être élevée. Ces résultats sont confirmés par une étude LLC-98 qui n'a pas encore été publiée. Par conséquent, la greffe autologue n'apparaît pas actuellement comme le seul remède contre la LLC en dehors du protocole de recherche.

### **7. Syndromes myélodysplasiques (SMD) :**

Dans les SMD à haut risque, les greffes autologues semblent fournir des résultats comparables aux greffes allogéniques, [107] avec un taux de survie médian à 3 ans de 30 % et une SSM à 3 ans de 24 %, mais le suivi est fait pour cela. Sont trop courts pour être confirmés. L'autogreffe n'est actuellement disponible que pour les jeunes patients sans donneurs compatibles HLA.

### **8. Amylose :**

Morrow et ses collègues en sont venus à proposer une greffe autologue d'amylose systémique avec le potentiel de raccourcir la durée de la réanimation hématologique grâce à l'utilisation de CSP. [108 ; 109] Une étude en mai 2004 suggère les avantages de la greffe autologue. Ainsi, 63 patients autogreffés sont comparés à ceux recevant un traitement conventionnel. Les taux de survie à 1, 2 et 4 ans atteignent 89, 81 et 71 % dans le groupe autogreffe (médiane de survie non atteinte), respectivement, mais après traitement conventionnel (médiane à 3 ans). Les valeurs sont de 71, 55, et 44 %. Ces résultats ont été obtenus malgré un taux global de mortalité par procédure de 13 %. [110] Une étude randomisée avec IFM (résumé) a révélé que le traitement conventionnel par melphalan et dexaméthasone augmentait la survie médiane (56:22 mois,  $p < 0,05$ ) et la mortalité liée à la procédure par rapport aux greffes autologues. Diminuez le taux de réponse. Par conséquent, cette indication nécessite la fourniture de greffes autologues à des patients soigneusement sélectionnés.

### **9. Leucémie myéloïde chronique (LMC) :**

L'autogreffe est rarement utilisée dans la LMC. En Europe, six greffes autologues chroniques ont été réalisées en 2002 et 2003, et 16 greffes autologues avancées ont été réalisés en 2003. [111] En 1998, plus de 300 greffes ont été réalisées avec la même indication. Au cours de la



première année de traitement par l'imatinib, l'autogreffe avec LMC ne semble plus être proposée, mais son intérêt mérite certainement d'être évalué dans certaines situations très particulières.

## **B. INDICATIONS DES MALADIES AUTO-IMMUNES :**

### **1. Généralité :**

Le traitement des maladies auto-immunes (MAI) (5 à 8 % de la population) applique différents types de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs sont utilisés seuls ou en association selon différents schémas thérapeutiques.

-Appelé la norme de référence. Leur utilisation à long terme est associée à une morbidité et une mortalité élevées pour les raisons suivantes :

- De l'extensibilité à court terme du MAI en cas de non-réponse au traitement de référence.
- Des complications (infectieuses, néoplasiques, vasculaires et métaboliques) causées par la corticothérapie et l'utilisation d'autres médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs.

À cet égard, le traitement renforcé par des cellules souches hématopoïétiques autologues transplantées des formes sévères d'MAI, développé depuis 15 ans, est une option de traitement des formes sévères de sclérodémie systémique (SSc) et de sclérose en plaques. (SEP), le lupus érythémateux disséminé, le lupus érythémateux de niveau de preuve III (LES) selon la classification EBMT pour des indications spécifiques et la maladie de Crohn (MC) ont été validés. [112] S'il n'y a pas suffisamment de preuves fiables, vous devriez envisager un CSH automatisé avec divers AID et d'autres options qui résistent aux traitements conventionnels. Les différentes procédures utilisées (chimiothérapie, sérum antilymphocytaire, anticorps monoclonal ou sélection de CSH réinjectées) sont susceptibles de modifier les résultats cliniques et doivent être standardisées. L'analyse de la reconstitution immunologique après CSH automatisée peut "réinitialiser" la réponse immunitaire et induire une résistance de novo pendant la période de reconstitution immunologique par la réapparition de cellules T et B régulatrices. L'expérience française acquise dans diverses études cliniques nationales de Phase

I-II (n=22 patients) ou de Phase III (n=32) en Europe ou études externes (n=82) est une maladie auto-immune et cellulaire. En collaboration avec chaque type d'expert MAI au sein de la filière FIA2R, avec l'appui méthodologique de l'Agence Biomédicale et l'application du Programme National Maladies Rares, a animé le groupe de travail d'experts sur II définit les indications et les soins dits de référence (PNMR II, 2011-2014). Un protocole de prise en charge de ces patients. Les indications de greffe sont évaluées par le Conseil National Interdisciplinaire (RCP) selon le mode « cancer rare ».

De nombreuses comorbidités induites par les MAI et leurs multiples lésions viscérales, ainsi que les traitements immunosuppresseurs antérieurs, dictent les décisions thérapeutiques, contrairement aux patients greffés pour des hémopathies malignes dont la masse tumorale conditionne le pronostic. Compte tenu de la spécificité du patient.

## 2. Recommandations des types de MAI :

**Tableau 2 : Indications de la greffe autologue dans les maladies auto-immunes (MAI), EBMT recommandée. [113]**

indication	Grade de recommandation	Niveau de preuve
SEP	OC	II
SSc	OC	I
LED	OC	II
MC	OC	II
PR	OC	II
Vascularité	OC	II
Polymyosite/Dermatomyosite	OC	II
PIDC	OC	II
NMO	OC	II
Cytopenie auto-immune	OC	II
Diabete type I	D	III
MCR II	D	III

-Niveau de preuve de l'EBMT :

**I** : Au moins un essai clinique randomisé– méta-analyse d'essais randomisés.

**II** : Essais cliniques non randomisés – cohortes ou études cas-contrôle – méta-analyse de cohortes.

**III** : Analyse d'experts sur la base d'autres données disponible.

-Grade de recommandation de l'EBMT :

**OC** : Option clinique : peut être envisagé après évaluation minutieuse du rapport bénéfique/risque.

**D** : En développement

### **3. Maladies auto-immunes :**

#### **3.1. Lupus érythémateux systémique (LED) :**

Les LED fonctionnent selon le score BILAG. Il représente l'évaluation de 86 questions d'organes selon le principe d'intention de traitement du médecin. [114 ; 115]

#### **3.2. Maladie de Crohn (MC) :**

- Patients âgés de 18 à 50 ans avec une MC active de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) > 250. Il s'agit d'un outil de recherche utilisé pour quantifier les symptômes des patients atteints de la maladie de Crohn. Ceci est très utile lors de la recherche de médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn :

- Les critères biologiques :

- Les mesures de la CRP ultrasensible sont bien corrélées avec l'activité de la maladie.

- Les techniques de radiothérapie (scanners, IRM, échographie) se complètent pour déterminer l'étendue, la localisation et la gravité de la maladie. L'indice de sévérité de la radioactivité (IRM) est défini pour l'intégrer dans les bilans généraux d'activité. [116]

Cet indice est attribué à au moins deux des trois critères suivants : [117]

- MC progressive après au moins trois lignes consécutives de traitement immunosuppresseur associé à une corticothérapie. Cela peut ne pas être inclus dans l'essai de traitement.

- S'il n'y a pas d'indication chirurgicale, s'il existe un risque de syndrome de l'intestin court ou si le patient refuse. [118]

### 3.3. Sclérose en plaques (SEP) :

- Patients âgés de 18 à 55 ans avec un score (EDSS) (**tableau 3**) de 2,5 à 6 et atteints de SEP depuis moins de 10 ans. [119]

**Tableau 3 : L'échelle EDSS. [120]**

<b>5.0</b>	Peut marcher seul 200m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction a 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.
<b>5.5</b>	Peut marcher 100m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
<b>6.0</b>	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.
<b>6.5</b>	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20m sans s'arrêter.
<b>7.0</b>	Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confine au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12h par jour.
<b>7.5</b>	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confine au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
<b>8.0</b>	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
<b>8.5</b>	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
<b>9.0</b>	Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
<b>9.5</b>	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
<b>10</b>	Décès lié à la SEP

Score	critères
0.0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score1) d'atteinte d'une des fonctions (cf supra la définition des fonctions)
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2; les autres à 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulatoire ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction a 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions a des scores inférieurs à 4, mais supérieurs a ceux notes en 3.5. Le patient peut marcher 500m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : une fonction a 4, les autres a 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions a des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notes en 4.0. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300m environ.

Le EDSS est le système de notation, permet aux neurologues d'évaluer l'état et le développement des patients atteints de sclérose en plaques.

- Rémission ou progression secondaire (rechute score EDSS diminué de 1 point si score initial inférieur à 5 ou rechute de 0,5 point dans les cas avancés et secondairement si score initial supérieur à 5), Radiothérapie (IRM cérébrale ou médullaire) malgré l'utilisation d'au moins une ligne de traitement immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.
- Une récurrence clinique et aggravation du score EDSS (aggravation du score EDSS de 1 point au départ < 5 ou aggravation de 0,5 point au départ ≥ 5,0) ou 2 essais cliniques ou plus sans aggravation du score EDSS en moins d'un an IRM du cerveau ou de la colonne vertébrale montrant des signes de l'activité en rémission avec rechute.
- Type progressif secondaire avec aggravation du score EDSS et progression clinique (1 récurrence) et progression radiologique (apparition d'au moins 2 nouvelles lésions > 3 mm

ou lésions rehaussées de gadolinium en IRM en séquence T2).

- SEP aiguë (type Marburg) avec invalidité grave au cours de la dernière année.
- À l'exception du type Marburg, les patients qui ont perdu la capacité de marcher (EDSS > 6,5) doivent être exclus de la chirurgie de greffe autologue. [121]

### 3.4. Sclérodermie systémique (SSc) :

- 18-65 ans. Des indications pédiatriques spécifiques, en particulier les indications pour adolescents, peuvent être discutées par un panel d'experts en tant qu'options de traitement.
- SSc diffuse ou limitée avec une durée de la maladie dès les premiers signes de lésions cutanées déterminée par le test : Score de Rodnan modifié (mss), c'est-à-dire score cutané non invasif, facile à atteindre, Les marqueurs pronostiques ont été validés par plusieurs études. [122]

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Mains	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Avant-bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Bras	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Cuisses	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Jambes	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Pieds	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Face	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3				
Face antérieure du thorax	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3				
Abdomen	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3				

Ce score évaluant 17 points du corps par la simple palpation cutanée l'importance de son épaissement

0 = épaisseur cutanée normale  
 1 = épaissement minime  
 2 = épaissement modéré  
 3 = épaissement sévère

Figure 31 : Carte Rodnan modifiée. [122]

- Score de Rodnan corrigé (mss)  $\geq 20$  associé à des lésions du tronc avec VS > 25 mm/1 depuis moins de 2 ans. Elle ne peut s'expliquer par aucune autre cause que le temps ou l'Hb < 11 g/dl, progression de la maladie.
- $\leq 4$  ans, (MRSS)  $\geq 15$  pendant 6 mois ou plus, l'atteinte viscérale est sévère (ou sévère) ou

significativement pire, définie par, soit [123] :

- Atteinte pulmonaire.
- Atteinte rénale.
- Atteinte cardiaque.
- $\leq 4$  ans avec un mRSS  $< 14$ . [125]

### **3.5. Autres indications :**

Parmi les indications déplétion des cellules auto-immunes, y compris la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique et la neuropathie optique démyélinisante) Si le niveau de preuve de l'efficacité de la procédure se situe dans l'éventail des options cliniques, il doit être discuté au cas par cas et vérifié après consensus par des experts interdisciplinaires au sein du RCP nationale MATHEC.

### **4. Bilan avant-greffe :**

Son objectif est d'évaluer la sévérité de l'MAI et ses effets sur les organes internes et d'identifier les contre-indications relatives (transitoires : infectieuses, métaboliques) ou absolues (néoplasiques, virales) à l'intervention. Tous les tests et évaluations doivent avoir lieu dans les 3 mois suivant le rendez-vous prévu de l'amélioration du traitement. [112]



## 5. Suivi des patients en post-greffe pour MAI :

### 5.1. Modalités :

**Tableau 4 : Les examens de suivi des patients autogreffés pendant 5 ans. [112]**

Date prévues	1ans				2ans		3ans		4ans		5ans	
examen	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M 30	M36	M42	M48	M54	M60
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Indice OMS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MAI -SSc: SHAQ, RODNAN -SEP : EDSS - MC : CDAI - LED : BILAG, SLEDAI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
-Consultation Stomatologique + panorex	X			X		X		X		X		X
-Consultation ORL + Radiographies des sinus	X			X		X		X		X		X
-ophtalmologie	X			X		X		X		X		X
Consultation gynécologique	X			X		X		X		X		X
-Bilans biologiques : -hématologique, biochimique, immunologique, infectieux	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECBU, protéinurie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sous-populations lymphocytaires serologique, Plasmathèque, DNAtèque	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Echographie cardiaque	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRM cardiaque	X			X		X		X		X		X
Radiographie pulmonaire	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de Marche	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EFR + Dico	X		X				X	X	X	X	X	X
TDM pulmonaire	X		X				X	X		X		X
Osteodensitométrie	X			X		X		X				X
Consultation diététicienne												

- Pour évaluer la réponse au traitement et détecter précocement les complications, assurer l'accès aux spécialistes du MAI traités et aux hématologues du centre de transplantation dans un centre spécialisé avec un temps de consultation mixte sur place. Un suivi systématique est nécessaire. (**Tableau 4**) :

- Selon le calendrier codifié, un an c'est tous les trois mois, puis tous les six mois à tous les trois ans, puis tous les ans à tous les 10 ans, puis tous les deux années.

- Collecte des données de surveillance clinique et biologique pour MAI et soumission des données au registre de surveillance des greffes MAI au sein de SFGM-TC et EBMT.

## **5.2. Reconstitution immunologique et risque infectieux :**

- Compte tenu du degré d'immunosuppression lie à la MAI et à ses traitements antérieurs (durée et intensité des traitements antérieurs sont les principaux facteurs de risque), les complications infectieuses sont fréquentes après autogreffe de CSHP pour MAI. La reconstitution immunitaire se fait progressivement dans le temps et est généralement acquise vers 12–18 mois :

- Les infections virales, bactériennes et fongiques peuvent survenir quelques mois après la greffe et doivent être systématiquement dépistées dans la 1<sup>re</sup> année et jusqu'à 2 ans après la greffe. Les complications les plus fréquentes sont les primo-infections ou les réactivations à EBV, HSV, VZV, CMV et la pneumocystose. Le risque d'une infection à pneumocystis est plus important dans les 6 mois suivant la greffe surtout si une corticothérapie est maintenue. [113]

## **5.3. Recommandations :**

- PCR, CMV et EBV : Une semaine sur deux pendant 2 mois, puis 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les ans après autogreffe.

- Antibioprophylaxie par amoxicilline 500 mg /2/j pendant 1 an.

- Prophylaxie anti-VZV et HSV.

- Traitement prophylactique des infections par hépatite B (ente-cavir chez les patients porteurs chroniques du HBV).

- En cas de réactivation de l'EBV (PC EBV > 5 log dans deux tests confirmés avec ou sans symptômes cliniques), un traitement prophylactique par rituximab est indiqué au plus près des modifications du protocole local et de la charge virale :

- Pour les infections fongiques, un traitement antifongique approprié doit être initié selon les protocoles locaux.
- Après 3, 6, 12, 18, 24 mois, puis annuellement, reconstitution immunologique (taux de gamma globuline) et suivi des sous-populations lymphocytaires T/B/NK. [112,113]

#### **5.4. Suivi spécifique et évaluation fonctionnelle de la MAI :**

Pour chaque MAI traitée, il est important que chaque suivi collecte toutes les données cliniques minimales permettant d'évaluer la réponse au traitement et soumette ces données aux registres SFGM et EBMT en fonction des données. Requis pour compléter MEDA et MEDB. En résumé, nous recommandons ce qui suit :

- Données cliniques générales standard (poids, tension artérielle, fréquence cardiaque) et données biologiques (numération formule sanguine et cellules réticulées, sous-population lymphocytaire, urée, créatinine, protéinurie sur 24 heures, examen bactériologique des cellules ECBU urinaires).
- Un ensemble d'outils indispensables à l'analyse de la réponse aux traitements réalisés post-greffe M0, M3, M6, M12, M18, M24 lors de chaque visite, puis annuellement jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans.
- SEP : Mesures de performance d'état, EDSS, résultats d'IRM, échocardiographie.
- SSc : Statut de mesure de la performance, questionnaire d'auto-évaluation de la santé.
- LED : Statut de mesure des performances.
- MC : Mesure de l'état des performances, CDAI, échographie, ± EFR + Dlco, fonction rénale, albuminémie, électrophorèse des protéines, CRP. [112,113]

#### **6. INDICATION D'AUTOGREFFE AU MAROC :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 87 patients traités pour des hémopathies malignes dans le service d'oncologie et d'hématologie de juin 2004 à mars 2009, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Hôpital 20 août. L'âge médian des patients transplantés est de 35 ans (10-69 ans).

Il existe 49 myélomes multiples, 24 lymphomes hodgkiniens, 13 lymphomes malins non hodgkiniens et 1 sarcome du lapin. L'âge médian des enfants est de 14 ans (10-16 ans).

Pour les greffes autologues au CHU de Casablanca, les patients étaient admis en chambre individuelle haute pression dans un service dédié à cette activité. Les complications à court terme et à long terme ont pu être analysées chez 72 patients (**Tableau 5**).

**Tableau 5 : Complication post autogreffe. [125,126]**

<b>Complications</b>	<b>Nombre de cas (%)</b>
<b>Fièvre</b>	72 (100)
<b>Mucite</b>	52 (72)
<b>Diarrhée</b>	36 (50)
<b>Herpès labial</b>	7 (10)
<b>Infection urinaire</b>	3 (4)
<b>Infection respiratoire</b>	4 (5,5)
<b>Décès aigus (sepsis, détresse respiratoire)</b>	4 (5,5)
<b>Rechute</b>	7 (10)
<b>Décès post-rechute</b>	3 (4)

# CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons examiné la localisation centrale des HSC dans l'hématopoïèse en raison de son impressionnant potentiel d'auto-renouvellement et de différenciation. En raison de ces propriétés, il a été sélectionné comme traitement des hémopathies malignes et des lésions de la moelle osseuse.

Au cours des 50 dernières années, la recherche a permis de comprendre et de rendre réalisables les greffes autologues. Les progrès réalisés en réduisant la toxicité de la chimiothérapie de conditionnement, en mobilisant les CSH et en restaurant plus rapidement l'immunité en réduisant les complications post-greffe rendront les greffes accessibles à un plus grand nombre de patients chaque année.

Sa position dans la prise en charge des patients atteints reste importante, car les greffes autologues de CS ont fait de grands progrès dans le traitement de nombreuses hémopathies malignes et maladies auto-immunes. Cependant, à l'heure actuelle, les indications doivent être réévaluées en raison de la concurrence de traitements tels que l'immunothérapie.

Ensuite, le développement de nouvelles techniques comme le nettoyage et l'expansion des greffons, une meilleure maîtrise de la toxicité des conditionnements intensifs. Elle permettra à l'avenir de s'adapter à la prise en charge des patients à risque.

Pour les patients, la greffe ne représente pas forcément la guérison, mais franchement la prolongation de la survie dans des conditions favorables.

# RESUMES

## **Résumé**

**Titre :** Collecte et traitement des cellules souches périphériques et autogreffe de moelle.

**Auteur :** Maha LAASRI.

**Mots clés :** Collecte, Traitement, Cellules souches périphériques, Autogreffe de moelle, Indications.

### **Résumé :**

Les cellules souches hématopoïétiques sont impliquées dans la formation du sang et constituent toutes les lignées cellulaires sanguines. En raison de leur potentiel d'auto-renouvellement et de différenciation, ils sont utilisés pour traiter diverses hémopathies malignes. Ces traitements sont effectués en transplantant des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon.

Dans le protocole de greffe, pour les greffes autologues, le patient doit être plus ou moins conditionné par une chimiothérapie myéloablatrice avant de greffer des cellules souches préalablement prélevées.

Les autogreffes ont été introduites dans le pool thérapeutique dans les années 1980, et depuis Il a connu de nombreux développements dus à différents stades d'évolution Procédés de principe, notamment : prélèvement, cryoconservation, test Maladie résiduelle et traitement ex vivo des greffons (sélection cellulaire, expansion).

Récemment, Ce nombre n'augmente plus du fait de l'utilisation d'autres outils de traitement, tel que l'immunothérapie ou la transplantation allogénique avec des conditions atténuées. Autre En plus de la greffe autologue utilisée comme alternative au traitement immunosuppresseur chez certains patients atteints de maladies auto-immunes.

Les indications de greffe autologue sont désormais correctement identifiées, mais sont parfois remises en cause au fur et à mesure de l'émergence de nouveaux traitements.

Dans certains cas, le but avoué de l'intervention n'est pas forcément la guérison, mais franchement la prolongation de la survie du patient dans des conditions favorables.



## **Abstract**

**Title :** Peripheral stem cell collection and processing and marrow autotransplantation.

**Author :** Maha LAASRI.

**Key words :** Collection- Treatment- Peripheral stem cells- Marrow autograft – Indications.

### **ABSTRACT:**

Haematopoietic stem cells are responsible for haematopoiesis and form all blood cell lineages. Because of their self-renewal and differentiation abilities, they are used to treat a large number of haematological malignancies. These treatments are carried out by transplanting haematopoietic stem cells, which can be taken from bone marrow, peripheral blood or umbilical cord blood.

In a transplant protocol, the patient will have to undergo conditioning with more or less myeloablative chemotherapy before being transplanted with his or her own stem cells previously collected in the case of an autologous transplant.

Autologous transplants were introduced into the therapeutic pool in the 1980s, and since then there have been many developments due to different stages of evolution Principle procedures including: harvesting, cryopreservation, testing Residual disease and ex vivo graft processing (cell selection, expansion) Includes increased indications for the treatment of haematological malignancies.

But recently, this number has stopped increasing due to the use of other tools Treatment, such as immunotherapy or allogeneic transplantation with attenuated conditions. Other In addition to autologous transplantation used as an alternative to immunosuppressive therapy in some patients with autoimmune diseases.

The indications for autologous transplantation are now correctly identified, but are sometimes called into question as new treatments emerge.

In some cases, the stated aim of the operation is not necessarily to cure, but frankly to prolong the patient's survival under favourable conditions.

## ملخص

**العنوان:** جمع ومعالجة الخلايا الجذعية المحيطة والزرع الذاتي للنخاع.

**المؤلف:** مها العسري.

**الكلمات المفتاحية:** التجميع ، العلاج ، الخلايا الجذعية المحيطة ، الزرع الذاتي للنخاع - دواعي الاستعمال.

### **ملخص:**

الخلايا الجذعية المكونة للدم هي المسؤولة عن تكون الدم وتشكيل جميع خطوط خلايا الدم. نظرًا لقدراتهم على التجديد الذاتي والتمايز، يتم استخدامها لعلاج عدد كبير من الأورام الخبيثة الدموية. يتم إجراء هذه العلاجات عن طريق زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم، والتي يمكن أن تؤخذ من نخاع العظام أو الدم المحيطي أو دم الحبل السري.

في بروتوكول الزرع، سيتعين على المريض الخضوع للتكييف عن طريق العلاج الكيميائي قبل زرع الخلايا الجذعية الخاصة به التي تم جمعها مسبقًا في حالة الزراعة الذاتية.

في الثمانينيات، ومنذ ذلك الحين حدثت العديد من التطورات بسبب المراحل المختلفة لتطور العمليات الرئيسية، بما في ذلك: الحصاد، والحفظ بالتبريد، واختبار الأمراض المتبقية والعلاج خارج الجسم الحي للطعوم (خلية الاختيار، والتوسع) بما في ذلك زيادة المؤشرات لعلاج الأورام الخبيثة الدموية.

ولكن في الآونة الأخيرة، توقف هذا العدد عن الزيادة بسبب استخدام أدوات العلاج الأخرى، مثل العلاج المناعي أو زرع الخيفي مع الحالات الموهنة. بالإضافة إلى الزراعة الذاتية التي تستخدم كبديل للعلاج المثبط للمناعة في بعض المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية.

تم الآن تحديد مؤشرات الزرع الذاتي بشكل صحيح، ولكن في بعض الأحيان يتم استجوابها مع ظهور علاجات جديدة.

في بعض الحالات، لا يكون الهدف المعلن للتدخل هو العلاج بالضرورة، ولكن بصراحة تمديد بقاء المريض في ظل ظروف مواتية.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Lawrence S.B et al (2010), *Stem Cells for Dummies*. Indianapolis, Indiana. P: 45-47.
- [2] Saul J.. (2005), *Cellule*. Canada. Volume 122, P : 817-819.
- [3] Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:277–83. .
- [4] Grill J, Robert-Le Deley MC, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Kalifa C, Hartmann O. Immunité humorale et infections pendant l'autogreffe de moelle osseuse chez l'enfant : étude de 127 patients greffés successivement dans un même centre. *Arch Pediatr* 1994;1: 463–9.
- [5] Eaves CJ, et al. (1991), Molecular analysis of primitive hematopoietic cell proliferation control mechanism *Ann. New York acad. Sci.* Volume 628, P:298-306.
- [6] Weaver CH, Longin K, Buckner CD, Bensinger W. Lymphocyte content in peripheral blood mononuclear cells collected after the administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:411.
- [7] Rybka WB, Winkelstein A, de Magalhaes-Silverman M, Lister J, D'Andrea P, et al. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:303–10.
- [8] C.-R.-R. Bjornson, et al . (1999), Turning Brain into Blood: A Hematopoietic Fate Adopted by Adult Neural Stem Cells in Vivo. *Science*. Volume 283, P: 534-537.
- [9] K.-A. Jackson, et al (1999), Goodell, Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle, *Proc. Nat. Acad. Sci.* Volume 96, P: 14482-14486.
- [10] D.-L. Clarke, et al. (2000), Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells. *Science*. Volume 288, P: 1660-1663.
- [11] Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045–56

- [12] Demirer T, Buckner CD, Gooley T, Appelbaum FR, Rowley S, Chauncey T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:937–41.
- [13] J. Adamowicz, et al. (2013), Conditioned medium derived from mesenchymal stem cells culture as a intravesical therapy for cystitis interstitials, *Medical Hypotheses*, volume 82, P : 670–673.
- [14] Lefrère F, Lévy V, Makke J, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Micléa JM. Successful peripheral blood stem cell harvesting with granulocyte-colony stimulating factor alone after previous mobilization failure. *Haematologica* 2004;89:1532–4
- [15] Saul J. Sharkis. (2005), *Cell. Canada*. Volume 122, P: 817-819.
- [16] Martínez C, Urbano-Ispizua A, Marín P, Merino A, Rovira M, Carreras E, et al. Efficacy and toxicity of a high-dose G-CSF schedule for peripheral blood progenitor cell mobilization in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1273–8
- [17] Johns, A. (1998). Overview of bone marrow and stem cell transplantation. *Journal of Intravenous Nursing*, 21(6), 356-360
- [18] Les cellules souches - [Biologie de la peau]
- [19] RODRIGUEZ A.M. Les cellules souches mésenchymateuses. Institut Cochin [en ligne]. 2009 [consulté le 5 février 2011]
- [20] BATTIWALLA M, HEMATTI P. Mesenchymal Stem Cells in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cytotherapy*, 2009; p. 503–515
- [21] Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique. Université de Liège.
- [22] BINET C, et al. Cellules souches hématopoïétiques : Propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse. Université de Tours [en ligne]. 2004 [consulté le 20 mars 2011]
- [23] DESCHASEAUX F, et al. Cellules souches mésenchymateuses et ostéoreconstruction. *Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2007, p. 16-23.
- [24] QILING He, et al. Circulating Mesenchymal stem cells and their clinical implications.

Journal of Bone and Joint Surgery, 2009, vol 93-B, n° 68.

[25] BOURIN P. et al. Les espoirs des cellules souches mésenchymateuses en médecine réparatrice. Transfusion clinique et biologique. Mai 2007, vol 14, n° 1 p. 120-126.

[26] BOURIN P, et al Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) : données, controverses, perspectives = Mesenchymal stem cells : data, controverses, prospects. Hématologie, 2004, vol. 10, no 6, p. 434-443.

[27] KOIDE Y, et al. Two distinct stem cell lineages in murine bone marrow. Stem Cells, 2007, vol 25, n° 5, p. 1213–1221.

[28] Anne Brignier, AP–HP, hôpital Saint-Louis, aphérèse thérapeutique, 75010 Paris, France

[29] GILBERT Scott, et al. Biologie du développement. 2ème éditions. Editions De Boeck. 2004.

[30] Virginie Ader, Unité Aphérèse, EFS Occitanie, Oncopole Toulouse, 1, avenue Irène-Joliot-Curie,31100 Toulouse, France

[31] Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. N Engl J Med. 2003;349:275–86.

[32] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006;354:1813–26.

[33] Gratwohl A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20:119–24.

[34] Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. Bone Marrow Transplant. 2003;32:873–80

[35] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006;354:1813–26.

[36] Passweg J, Baldomero H, Chapuis B, Leibundgut K, Schanz U, Gratwohl A; Swiss Transplant Working Group Blood and Marrow Transplantation Board. Haematopoietic stem cell transplantation in Switzerland. Report from the Swiss Transplant Working Group Blood

and Marrow Transplantation (STABMT) Registry 1997–2003. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:50–8.

[37] Apperley J., Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after autogeneic stem cell transplantation, *ASH hematology* 226-232.

[38] FORSBERG C, et al. Parsing the niche code: the molecular mechanisms governing hematopoietic stem cell adhesion and differentiation. *Haematologica*, 2009, vol 94, n° 11, p. 1477-1481

[39] Mathieu Puyade; Cité hospitalière de la Milétrie, hôpital Jean-Bernard, service d'hématologie, 2,

rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

[40] <http://carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=2377>.

[41] BINET C. L'hématopoïèse. Université de Tours [en ligne]. 2008 [consulté le 20 mars 2011]

[42] Christina Castilla-Llorente. Institut Gustave-Roussy, service d'hématologie, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800

Villejuif, France

[43] THIERRY D, et al ,De la greffe à la thérapie cellulaire. *La Recherche* [en ligne]. 2001 [consulté le 5 mars 2011].

[44] EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION. *Haematopoietic stem cell transplantation*, 5ème édition. Forum service editore, 2008, 592 p.

[45] <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/greffe-de-cellules-souches-du-sang>.

[46] P. Medinger, et al. Tissot Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre du traitement d'hémopathies malignes *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:510–5

[47] Trébédén-et al service de biothérapies activités de l'unité de thérapie cellulaire [en ligne], service de biothérapie, hôpital la pitié salpêtrière paris, France ,[cité 01/09/2016] ; [environ 5

page]

[48] Fondation Générale de Santé. Le don de sang de cordon. [en ligne]. [consulté le 29 mai 2011]. Disponible sur

[49] Grégory Pignet ;CHU de Toulouse, hôpital Purpan, service de médecine interne, 1, place Baylac,

31059 Toulouse, France

[50] 17ème journée nationale sur les dispositifs médicaux, Europharmat. Biopsie de moelle osseuse. Nantes, 2007, 27 p.

[51] YAKOUB-AGHA I. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. Fédération leucémie espoir [en ligne]. 2009 [consulté le 06 février 2011].

[52] BOCCACCIO C, HAIOUN C. Greffes de cellules souches hématopoïétiques. MASSON, 2007, 165 p.

[53] MARTIN P, et al. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, 2009, vol 5, n°20, p. 16-28.

[54] . Kurotaki Y, Hatta K, Nakao K, et al. Blastocyst axis is specified independently of early cell lineage but aligns with the ZP shape. Science 2007 ; 316 : 719-23.

[55] Gluckman E. (2000) Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. Exp.Hematol.28, 1197-1205

[56] Louvet-Vallee S, Vinot S, Maro B. Mitotic spindles and cleavage planes are oriented randomly in the two-cell mouse embryo. Curr Biol 2005 ; 15 : 464-9

[57] Santos GW, et al. Marrow transplantation for acute non lymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. N Engl J Med. 2003; 309 (22) : 1347-53.

[58] C. Le Berre : Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005) 160–162

[59] Agence de la biomedecine Agence relevant du ministère de la santé, Registre France Greffe de Moelle, Réalisation : BythewayCreacom / Citron Marine - Édition 2013 -



www.dondemoelleosseuse.fr

[60] illustrations réalisées par le CERPed cercle d'éthique en recherche pédiatrique, GRAP greffe hématologique adultes-pédiatrie - CHRU centre hospitalière régional universitaire <https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Publications/Plaquette-d-information-pour-les-enfants-cellules-souches.pdf>

[61] Ch. Giraud<sup>1</sup>, et al . Guillevin<sup>7</sup> Applications transfusionnelles et thérapeutiques des techniques d'aphérèse *Transfus Clin Biol* 2002 ; 9 : 186-228

[62] Hiiragi T, Alarcon VB, Fujimori T, et al. Where do we stand now? Mouse early embryo patterning meeting in Freiburg, Germany (2005). *Int J Dev Biol* 2006 ; 50 : 581-7.

[63] Trébédén-Negre., service de biothérapies activités de l'unité de thérapie cellulaire [en ligne], service de biothérapie, hôpital la pitié salpêtrière paris, France ,[cité 01/09/2016] ; [environ 5 page]

[64] Lam WC, et al. Uniformity and standardization of Single and opposing cobalt 60 sources for total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 6 (2): 245-50.

[65] Zernicka-Goetz M. The first cell-fate decisions in the mouse embryo : destiny is a matter of both chance and choice. *Curr Opin Genet Dev* 2006 ; 16 : 406-12

[66] Scheduling S., et al., Purging of peripheral blood progenitor cell autografts and treatment of minimal residual disease, *Stem Cells* 15 Suppl 1 (199?) 159-165.

[67] Aegerter P., et al., Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging, *Blood* 75 (8) (1990) 1606-1614.

[68] Rowley S.D., et al., Analysis of factors predicting speed of hematologic recovery after transplantation with 4- hydroperoxycyclophosphamide-purged autologous bone marrow grafts, *Bone Marrow Transplant.* 7 (3) (1991) 183-191.

[69] Stolz R., et al., Ex vivo expansion of normal progenitor cells from acute myeloid leukemia cell contaminated CD34+ peripheral blood progenitor cells after mafosfamide purging, *J. Hematother. Stem. Cell. Res.* 10 (6) (2001) 777-785

- [70] Piotrowska-Nitsche K, Zernicka-Goetz M. Spatial arrangement of individual 4-cell stage blastomeres and the order in which they are generated correlate with blastocyst pattern in the mouse embryo. *Mech Dev* 2005 ; 122 : 487-500.
- [71] Lemoli RM., et al., Concomitant mobilization of plasma cells and hematopoietic progenitors into peripheral blood 111
- [72] Spangrude G.J., et al Longterm repopulation of irradiated mice with limiting numbers of purified hematopoietic stem cells: in vivo expansion of stem cell phenotype but not function, *Blood* 85 (4) (1995) 1006-1016.
- [73] Piotrowska-Nitsche K, Perea-Gomez A, Haraguchi S, Zernicka-Goetz M. Four-cell stage mouse blastomeres have different developmental properties. *Development* 2005 ; 132 : 479-90.
- [74] Reiffers J., et al Abrogation of post-myeloablative chemotherapy neutropenia by ex-vivo expanded autologous CD34-positive cells, *Lancet* 354 (9184) (1999) 1092-1093.
- [75] Bertolini E, et al G.R., Megakaryocytic progenitors can be generated ex vivo and safely administered to autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients, *Blood* 89 (8) (1997) 2879-2688.
- [76] Le Blanc K., et al, Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation, *Curr. Opin. Immunol.* 18 (5) (2006) 586-591.
- [77] Brenner M.K et al, Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation, *Lancet* 341 (8837) (1993) 85- 86. 112
- [78] Friedman J., Lazarus H.M., Koc O.N., Autologous CD34+ enriched peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation is associated with higher morbidity in patients with lymphoma when compared to unmanipulated PBPC transplantation, *Bone Marrow Transplant.* 26 (8) (2000) 831-836.
- [79] Stewart A.K et al of autologous peripheral blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial, *J. Clin. Oncol.* 19 (17) (2001) 3771-3779.

- [80] van Heeckeren W.J. et al Randomised comparison of two B-cell purging protocols for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: in vivo purging with rituximab versus ex vivo purging with CliniMACS CD34 cell enrichment device, *Br. J. Haematol.* 132 (1) (2006) Blood 105 (1) (2005) 397-404.
- [81] Moreau P et al, Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe francophone du myelome 9502 randomized trial, *Blood* 99 (3)(2002) 731-735. 113
- [82] Press O.W et al , A phase 1/11 trial of iodine-131- tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed Bcell lymphomas, *Blood* 96 (9) (2000) 2934-2942.
- [83] Norol F, et al Transfusion plaquettaire :peut-on définir une dose optimale. *Hématologie* 1999;5:133–42.
- [84] Fillet AM et al. Infection à cytomégalo virus. *Hématologie* 2000;6:46–65
- [85] Buzyn A, et al. Perspectives d'immunothérapie des hémopathies malignes. *Hématologie* 1997;3:518–27
- [86] Torres-Padilla ME, Parfitt DE, Kouzarides T, ZernickaGoetz M. Histone arginine methylation regulates pluripotency
- [87] Agence de la biomédecine : Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France [en ligne], 2014 [cité le 11/08/ 2016] ; [environ 3 pages].
- [88] Attal M., et al A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe francais du myelome, *N. Engl. J. Med.* 335 (2) (1996) 91-97. 116
- [89] Attal M., et al Single versus double autologous stemcelltransplantation for multiple myeloma, *N. EngL J. Med.* 349 (26) (2003) 2495-2502.
- [90] Gribben J.G., et al., Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma, *N. Engl. J. Med.* 325 (22) (1991) 1525-1533.

- [91] Philip T., et al., Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma, *N. Engl. J. Med.* 333 (23) (1995)1540-1545.
- [92] Bosly A. et al., Bone marrow transplantationprolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen, *J. Clin. Oncol.* 10 (10) (1992) 1615-1623.
- [93] Milpied N., Deconinck E., Gaillard E, Delwail V., Foussard C., Berthou C., Gressin R., Lucas V., Colombat P., Harousseau J.L., Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and auto-Iogous stem-cell support, *N. Engl. J. Med.* 350 (13)(2004) 1287-1295. 117
- [94] Gisselbrecht C et al Reyes E, Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poorprognosis aggressive lymphoma, *J. Clin. Oncol.* 20 (10) (2002) 2472- 2479.17 85
- [95] Colombat P et al Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogrefe retrospective study of 42 patients, *Bone Marrow Transplant.* 13 (2) (1994) 157-162.
- [96] Verdonck L.E et al versus auto- Iogous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma, *Blood* 90 (10) (1997) 4201-4205.
- [97] Johnson P.W.et al Detection of cells bearing the t(14;18) translocation following myeloablative treatment and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma, *J. Clin. OncoL* 12 (4) (1994) ?98-805
- [98] Andre M, et al Comparison of high-dose therapy and autotogous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a casecontrol study, *Soci-t6 francaise de greffe de moelle*, *J. Clin. Oncol.* 17 (1) (1999) 222- 229. 118
- [99] Majolino I, et al stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin'sand non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pairanalysis of the European group for blood and marrowtransplantation registry data, Lymphoma working partyof the european group for blood and marrow transplantation,*J. Clin. Oncol.* 15 (2) (1997) 509-517.

- [100] Federico M. et al ; High-dose therapy and autologous stemcelltransplantation versus conventional therapy forpatients with advanced Hodgkin's lymphoma respondingto front-line therapy, *J. Clin. Oncol.* 21 (12) (2003) 2320-2325.
- [101] Harousseau J.L et al;Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy aspostremission therapy in adult acute myeloid leukaemia,The Groupe ouest-est leucemies aigues myeloblastiques(GOELAM), *Blood* 90 (8) (1997) 2978-2986.
- [102] Linker C.A., et al Autologous stem cell transplantationfor advanced acute myeloid leukaemia, *BoneMarrow Transplant.* 29 (4) (2002) 297-301. 119
- [103] Vey N., et al., Bone marrow transplantation in 63adult patients with acute lymphoblastic leukemia in firstcomplete remission, *Bone Marrow Transplant.* 14 (3) (1994) 383- 388.
- [104] Fiere D.,et al., Adult acute lymphoblastic leukemia:a multicentfic randomized trial testing bone marrowtransplantation as postremission therapy, The frenchgroup on therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia,*J. Clin. Oncol.* 11 (10) (1993) 1990-2001.
- [105] Petersen EB et al., Etoposide, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation as a preparative regimen for marrow transplantation in patients with advanced hematological malignancies: a phase I study, *Bone Marrow Transplant.* 10 (1) (1992) 83-88.
- [106] Milligan D.W et al Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses, *Blood* 105 (1) (2005) 397- 404.
- [107] de Witte T, et al Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome, *Blood Rev.* (2006). 120
- [108] Moreau P , et al High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for systemic AL amyloidosis with cardiac involvement, *Blood* 87 (7) (1996) 3063-3064
- [109] Sanchorawala Vet al An overview of the use of high-dose Melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis, *Bone Marrow Transplant.* 28 (7) (2001) 637-642.
- [110] Dispenzieri A.et al, Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary

systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival, *J. Clin. Oncol.* 19 (14) (2001) 3350-3356.

[111] Gratwohl A et al, Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe, *Leukemia* 17 (5) (2003) 941- 959.

[112] Snowden JA, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010 ; 47:770–90.

[113] Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95 : 284–92

[114] Katz R. Lupus update with Dr Robert Katz [en ligne]. Lupus society of Illinois [cite le 09/09/2016].

[115] Hay EM, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86:447–58.

[116] Bonnaud G Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn [en ligne] .club de réflexion des cabinets et des groupes hépato-gastroentérologique .2011 [cité le 07/09/2016]

[117] Burt RK, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010; 116:6123–32. 122

[118] Hay EM, et al. The BILAG index : a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993 ; 86:447–58. D. Farge et al. / *Pathologie Biologie* 62 (2014) 204–208208

[119] Fassas A, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS : a single-center experience. *Neurology* 2011; 76:1066–70.

[120] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability

status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.

[121] Van Laar JM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(24):2490–8.

[122] Clements PJ, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20(11):1892–6 121

[123] Clements P, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281–5.

[124] Vonk MC, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:98–104.

[125] Witzens-Harig M et al Long-term follow-up of patients with nonHodgkin lymphoma following myeloablative therapy and autologous transplantation of CD34-selected peripheral blood progenitor cells. *Stem Cells* 2007; 25:228–35.

[126] Stojanoski Z et al. Stem Cell Transplantation \_New treatment approaches: Contributions. *Sec Biol Med Sci* 2008;XXIX/2:71–844.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*





## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لمتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2022

رقم الأطروحة: 94

جمع ومعالجة الخلايا الجذعية المحيطية والزرع الذاتي للنخاع

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2022 / 07 /

من طرفه

السيدة مها العسري

المزودة في : 31 يناير 1988 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التجميع - العلاج - الخلايا الجذعية المحيطية - الزرع الذاتي للنخاع - دواعي الاستعمال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس  
مشرف  
عضو  
عضو  
عضو

السيد محمد اقبلي  
أستاذ في التشريح المرضي  
السيد عبد القادر بلمي  
أستاذ في امراض الدم البيولوجية  
السيد هشام العزاز  
أستاذ مساعد في علم الفيروسات  
السيد طارق دندان  
أستاذ في الانعاش الطبي  
السيد محمد رضا تكجديد  
أستاذ مساعد في علم الفيروسات