

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 09

AUTOGREFFE DES CELLULES
SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES
PRINCIPE ET INDICATIONS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Saloua EL-ABED
Née le 08 Mars 1988 à Teroual (Sidi Kacem)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cellules souches hématopoïétiques – Autogreffe – Principe –
Indications – Complications.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"قالوا سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 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. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 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. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
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. CHAKOUR Mohammed *
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. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

****Enseignants Militaires***

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignants Militaires***



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



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 à ...

A ALLAH

Le tout miséricordieux,

Le très miséricordieux,

Le tout puissant,

Qui m'a inspiré,

Qui m'a guidé sur le droit chemin,

Je vous dois ce que je suis devenue,

Soumission, louanges et remerciements,

Pour votre clémence et miséricorde

A mes chers Parents

EL-ABED Mohamed et EL-ABED Naila

*Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement
que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir
toujours soutenu, pour vos sacrifices, pour l'encouragement
sans limites*

*que vous ne cessiez de m'offrir, pour votre soutien
dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...*

*Vos prières n'ont jamais cessé et si je suis à cette étape
de la vie c'est grâce à vos encouragements et vos paroles de soutien.
Les mots seuls ne pourraient exprimer tout mon amour ni mon estime
pour vous. Ce travail est le vôtre.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur de mes sentiments
ni l'amplitude de ma reconnaissance*

*Puisse dieu le tout puissant vous combler de bonne santé et vous
accorder longue vie pleine de bonheur et prospérité.*

Je vous aime mes très chers parents.

A Mon très chère frère Mounir et son épouse Lamie

*Tu as toujours été pour moi l'ami, le frère et le confidente
sur qui je peux compter.*

Malgré le distance, tu es toujours dans mon coeur.

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les
plus agréables moments.*

Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

*A mes chères amies: yosra ,hayat, Safae,
faiza ,sanae, nadia
,Meriem ...*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons passés ensemble. Je vous souhaite une
brillante réussite dans la vie professionnelle, familiale une bonne santé
et une vie inondée de bonheur.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*

À toute la famille EL-Abed

À tous mes amis et camarades de promotion

*À toutes les personnes qui ont participé
à l'élaboration de ce travail*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de citer.*



Remerciements



À Notre Maître et Président de jury :

Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*J'ai été très sensible à l'accueil que vous m'avez réservé
et à l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur
de votre enseignement ont toujours suscité mon admiration.*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant
de diriger et présider cette thèse.*

Veillez trouver ici, l'expression de mon estime et de mon grand respect.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse :

Madame Mona NAZIH

Professeur d'hématologie

Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement dans ce travail et pour la confiance que vous m'avez témoigné en me permettant de traiter ce sujet de thèse. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles m'inspirent une grande admiration et un profond respect. J'espère à travers ce travail être à la hauteur de votre confiance et de vos attentes. Veuillez recevoir, cher maître, l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

A Notre Maître et juge de thèse :

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail, et c'est pour moi un grand honneur de vous voir siéger parmi cet honorable jury.

Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous exprimer toute ma reconnaissance, mon respect et mon estime.

A Notre Maitre et Juge de thèse

Madame Sakina EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

*Vous avez accepté avec gentillesse de juger
notre travail et c'est pour moi un immense plaisir
de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance
et de mon respect.*

LISTE DES ABREVIATIONS :

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
BCG	: bilié de Calmette et Guérin
BEAM	: Bcnu(carmustine),Etoposide, cytosine-Arabinoside and Melphalan
BILAG	: british Isles lupus assessment group index
CBV	: Cyclophosphamide, Bcnu (carmustine), Etoposide.
CDAI	: Crohn's Diseases Activity Index
CFC	: Colony forming cell
CFU	: Colony-forming unit
CHOP	: Cyclophosphamide-Hydroxyadriamycine-Oncovin-Prednisone
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
CRP	: C-reactive protein
CRTS	: Centre régional de transfusion sanguine
CSP	: cellules souche périphérique
Dlco	: capacité de diffusion de monoxide de carbone
DFS	: Disease-free survival
DKK	: Dickkopf

DMSO : Di-methyl-sulphoxyde

EBMT : European group for blood and marrow transplantation

EBV : Epstein-Barr virus

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

ECG : électrocardiogramme

EDSS : Extended Disability Scoring Scale

EFR : explorations fonctionnelles respiratoires

EFS : event free survival

FGF-1 : Fibroblast Growth Factor-1

FIA²R : Filière des maladies auto-immunes et auto inflammatoires rares

FISH : Fluorescent in situ hybridization

FL: Flt-3 Ligand

FVC : Forced vital capacity

FVEG : fraction d'éjection du ventricule gauche

G-CSF : Colony-Granulocyte-Stimulating-Factor.

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

GOELAMS : Groupe Ouest-Est d'études des Leucémies Aigües et autres
Maladies du Sang

GVH : greffon versus hôte

GvHD : Graft versus Host Disease

GVL	: greffon versus leucémie
GVT	: greffon versus tumeur
Hb	: hémoglobine
HBV	: hepatitis B virus
HCV	: hepatitis c virus
HHV	: human herpes virus
HLA	: human leukocyte antigen
HTLV	: virus t-lymphotrope humain
HSC:	hematopoietic stem cells
HSV	: herpes simplex virus
I	: iode
ICT	: irradiation corporelle totale
IFM	: intergroupe français du myélome
IGF	: insulin-like growth factor
IL	: interleukin
IPI	: Index Pronostique International
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LAL	: Leucémies aigues lymphoblastiques
LAM	: Leucémies aigues myéloïdes
LED	: Lupus érythémateux disséminé

LH	: Lymphomes non hodgkiniens
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LMC	: Leucémie myéloïde chronique
LNH	: Lymphomes non hodgkiniens
LTC-IC	: long term culture initiating cell
M	: mois
MAI	: maladie auto-immune
MATHEC	: maladies auto-immunes et la thérapie cellulaire
MC	: Maladie de Crohn
MCR II	: maladie cœliaque réfractaire type II
MED	: médecine
MO	: moelle osseuse
MSC	: Mesenchymal stem cells
MVO	: maladie veine-occlusive
NMDR	: National Bone Marrow Donor Registry
NK	: natural killer
NMO	: neuromyelite optique
NOD	: non obese diabetic
OMS	: organisation mondiale de la sante
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie

P	: probabilité
PAP	: Pression artérielle pulmonaire moyenne
PCR	: polymerase chain-reaction
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
Ph	: phase
PIDC	: polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisés chronique
PNMR	: Plan national maladies rares
PR	: polyarthrite rhumatoïde
PSA	: prostatic specific antigen
SCF	: Stem Cell Factor
SCID	: severe combined immune deficiency
SEP	: Sclérose en plaques
SFGM-TC	: Société française de greffe de moelle et thérapie cellulaire
SHAQ	: Self Health Assessment Questionnaire
SMD	: Syndromes myélodysplasiques
SOS	: syndrome d'obstruction sinusoïdale
SRC	: SCID-repopulating cells
SSc	: Scleroderma and Systemic Sclerosis
TDM	: tomodensitométrie
TNF	: tumor necrosis factor

TPO : thrombopoietin

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Vit : vitamin

VS : Vitesse de sédimentation,

VZV : Virus du zona et de la varicelle

Y : yttrium

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : évolution de nombre de patient ayant une autogreffe de CSH en France de 2004 à 2013	8
Figure 2 : les cellules souches [16].....	9
Figure 3 : Schéma représentant l'hématopoïèse [17]	11
Figure 4 : Modèle du développement des cellules B humaines [18].....	13
Figure 5 : Identification des progéniteurs primitifs par culture à long terme [26].....	18
Figure 6 : Identification des SRC [29].	20
Figure 7 : Schéma présente le processus général de l'autogreffe de CSH [45]..	29
Figure 8 : Prélèvement MO au niveau des crêtes iliaque. [47]	30
Figure 9 : Prélèvement de MO au niveau du sternum. [47].....	31
Figure 10 : Prélèvement de MO au niveau du tibia. [47].....	32
Figure 11 : séance de cytophérèse [45]	33
Figure 12 : Dispositif de prélèvement de sang placentaire de type Maco Pharma. [54]	34
Figure 13 : courbe de refroidissement.....	36
Figure 14 : appareil pour la congélation du sang [45]	37
Figure 15 : appareil de Stockage en azote gazeux (-130°) ou liquide (-180°) type Benjamin Delessert [45].....	38
Figure 16 : tri cellulaire à usage clinique [45].....	40
Figure 17 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2013 (hémopathies). [15].....	54
Figure 18 : fiche de test de Rodnan modifie [114]	66

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Indications d'une autogreffe de CSH dans les maladies auto-immunes (mai), recommandation de l'EBMT.....	65
Tableau 2 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) [118]	69
Tableau 3 : les examens de suivi des patients autogreffés pendant 5 ans [12]..	75
Tableau 4 : complication post autogreffe.....	81

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE : CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES ET LEUR MOYENS D'ÉTUDES	3
I-HISTORIQUE DE LA TRANSPLANTATION DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES ET LA PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS CETTE HISTOIRE :	4
I-1 Avant introduction de l'autogreffe :	4
I-2-Après introduction de l'autogreffe.....	7
II. LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES.	9
II-1 HEMATOPOÏESE :	9
II-2 Sources des HSC	14
II-2-1 La moelle osseuse(MO)	14
II-2-2 Le sang périphérique.....	15
II-2-3 Le sang placentaire	16
III. MOYENS D'ETUDE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES.....	18
III-1 Identification expérimentale des HSC	18
III-2 Expansion en vivo des HSC, culture à long terme.....	22
III-3 Expansion des SRC	25
DEUXIÈME PARTIE : AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES ...	27
I-DEFINITION :	28
II- GREFFE AUTOLOGUE :	28
III-PROCESSUS D'AUTOGREFFE	30

III-1 Prélèvements de CSH.....	30
III-1-1 Cellules souches hématopoïétiques d'origine médullaire	30
III-1-2 Cellules souches périphérique.....	32
III-1-3 Cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon.....	34
IV. PROCÉDES DE L'AUTOGREFFE	36
IV-1 Conditionnement pré-greffe	36
IV-1-1 Cryoconservation et décongélation des CSH	36
IV-1-2 Evaluation de la maladie résiduelle	39
IV-1-3 Le traitement ex vivo des greffons de CSH	39
IV-1-4 Conditionnement :	43
IV-2 Prétraitement et administration du greffon	44
IV-3 Phase neutropénique.	44
IV-4 Phase de prise de greffe.	44
IV-5 Phase post-greffe.	45
V- L'IMPORTANCE DE L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOITIQUE ET COMPARAISON GENERAL PAR RAPPORT AUX AUTRES TRANSPLANTATIONS :	46
V-1 maladie contre greffon (GVH):	46
V-1-1 Le complexe majeur d'histocompatibilité.	46
V-1-2 Les antigènes prétendus mineurs d'histocompatibilité	48
V-1-3 La réactivité allogénique dirigée contre le receveur.	50
V-2 Comparaison général des avantages et inconvénients des différentes méthodes de transplantation	51

TROISIÈME PARTIE : INDICATIONS D'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES..... 53

I-INDICATIONS DES HEMOPATHIES MALIGNES : 54

I-1 Myélome 55

I-2 Lymphomes non hodgkiniens (LNH) 56

I-2-1 LNH de haut grade en rechute 56

I-2-2 LNH de haut grade en première ligne 56

I-2-2-1 LNH folliculaires en rechute 57

I-2-2-2 LNH folliculaire en première ligne 57

I-3 Lymphome hodgkinien (LH) 58

I-3-1 Patients réfractaires ou en rechute 58

I-3-2 En première ligne 59

I-4 Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) 59

I-5 Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) 60

I-6 Leucémie lymphoïde chronique (LLC) 60

I-7 Syndromes myélodysplasiques (SMD) 61

I-8 Amylose 61

I-9 Leucémie myéloïde chronique (LMC) 62

II-INDICATION MALADIES AUTO-IMMUNES : 63

II-1-Généralité 63

II-2 Recommandations des types de MAI..... 65

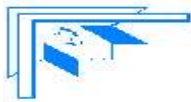
II-3 Maladies auto-immunes : 66

II-3-1 Sclérodémie systémique (SSc)..... 66

II-3-2 Sclérose en plaques (SEP)..... 68

II-3-3 Maladie de Crohn (MC)	71
II-3-4 Lupus érythémateux systémique (LED).	72
II-3-5 Autres indications	73
II-4 Bilan avant-greffe :	74
II-5 Suivi des patients en post-greffe pour MAI	75
II-5-1 Modalités	75
II-5-2 Reconstitution immunologique et risque infectieux :.....	76
II-5-3 Recommandations.....	77
II-5-4 Suivi spécifique et évaluation fonctionnelle de la MAI	78
III-INDICATION D'AUTOGREFFE AU MAROC.....	80
QUATRIÈME PARTIE : COMPLICATION D'AUTOGREFFE DES	
CELLULES SOUCHE HÉMATOPOÏÉTIQUES.....	82
I- COMPLICATION INFECTIEUSE :	83
I-1 Infections bactériennes.	83
I-2 Infections virales	83
I-2-1 Herpes simplex virus (HSV).....	83
I-2-2 Virus du zona et de la varicelle (VZV).	84
I-2-3 Cytomégalovirus (CMV).....	84
I-2-4 Virus d' herpes humaine HHV6 ou HHV8	85
I-2-5 Adénovirus	85
I-2-6 Virus de l'hépatite B.	86
I-2-7 Virus de l'hépatite C.	86
I-3 Les infections fongiques.	86

II. COMPLICATION HEPATIQUE	88
II-1 La maladie veino-occlusive du foie ou syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS).....	88
II-1-1 Les mécanismes de constitution	88
II-1-2 Les médicaments impliqués.	89
II-1-3 Les symptômes.	89
II-1-4 Les données radiologiques.	90
II-1-5 La biopsie hépatique.	90
II-1-6 L'évolution.	91
II-1-7 Le traitement prophylactique.....	91
II-1-8 Le traitement symptomatique.....	92
II-1-9 Le traitement spécifique.....	92
II-2 Toxicité hépatique iatrogène.	93
CONCLUSION	94
RÉSUMÉS	96
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	100



Introduction



Les cellules souches sont définies selon deux caractéristiques fonctionnelles principales:

- la capacité de pouvoir suivre un processus **d'auto renouvellement** au cours duquel les cellules souches donnent naissance à des cellules filles identiques à la cellule génitrice.
- la capacité de **se différencier** en de multiples types cellulaires

C'est pourquoi La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a été introduite de façon régulière à partir des années 80 dans l'arsenal thérapeutique hématologique.

Elle comporte double rôle : le premier est assuré la reconstitution hématopoïétique après traitement intensif et potentiellement myéloablatif d'une maladie maligne , le deuxième est Corrigé un déficit constitutionnel ou acquis du tissu hématopoïétique tel que : aplasies médullaires, déficits immunitaires combinés sévères, certaines hémoglobinopathies et dans le cadre de la prise en charge de ce groupe de pathologies, la question du choix va dépendre d'un certain nombre d'éléments liés au malade (âge, antécédents...), à sa maladie, voire aux hasards de la génétique qui déterminera son phénotype HLA, ce dernier élément pose une problème majeur pour l'allogreffe , elle est exprimée en forme des maladies du greffon contre l'hôte(GVH).

C'est pourquoi l'autogreffe à partir des cellules d'organisme dont ont la potentielle des caractères des CSH, et considérera comme un vrais espoir pour ces patients souffrant de ces hémopathies et évitèrent le problème majeur : la complexité de compatibilité génétique entre le donneur et receveur produit notamment par allogreffe.



*Première Partie :
Cellules Souches
hématopoïétiques et leur
moyens d'études.*



I-HISTORIQUE DE LA TRANSPLANTATION DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES ET LA PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS CETTE HISTOIRE :

I-1 Avant introduction de l'autogreffe :

Les premiers cas d'êtres humains traités par irradiation ou chimiothérapie et ensuite par injection de moelle osseuse ont été rapportés par Thomas et al : [1]. Un seul des patients a eu une prise de greffe transitoire constituant une réelle greffe de moelle osseuse. Ces essais ont permis d'apprendre que d'importantes quantités de moelle osseuse peuvent être administrées par voie intraveineuse et, correctement tolérées et que les greffes sont toutefois très difficiles chez l'homme.

Les seules réussites parmi les greffes réalisées par Thomas et al : Sont observées entre jumeaux monozygotes : deux patients atteints de leucémie réfractaires reçoivent une irradiation corporelle total suivie de l'injection de moelle osseuse. Leur reconstitution hématologique montre l'efficacité de la procédure, mais une rechute leucémique, observée trois mois plus tard chez ces deux patients, montre que l'irradiation seule est insuffisante pour éradiquer la leucémie. Robins et al. [2] publient le succès d'une greffe chez un patient atteint d'aplasie médullaire sévère, également réalisée à partir d'un jumeau. Ces essais montrent clairement que les êtres humains peuvent être protégés d'une irradiation létale par l'administration intraveineuse de cellules médullaires.

En 1959, Mathé et al. [3] rapportent des cas de greffes de moelle osseuse non antigène leucocyte humaine (HLA) identique, réalisées chez cinq médecins irradiés lors d'un accident nucléaire à Belgrade (Serbie). Une étude rétrospective de ces cas suggère un bénéfice clinique de la procédure, lié à une prise temporaire du greffon, avant la reconstitution de la propre moelle de ces patients.

La première greffe de moelle osseuse allo génique réussie avec une survie à long terme, est réalisée par Mathé, chez un patient avec une leucémie. Après la greffe, le patient développe une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, demeure en rémission mais décède malheureusement 20 mois plus tard, probablement des suites d'une encéphalite zostérienne.

Au total, les greffes réalisées à partir de 1957, chez des patients atteints d'hémopathie maligne souvent à un stade avancé, indiquent une prise de greffe mais une évolution presque toujours défavorable du fait d'une rechute précoce, d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte ou de ses conséquences fatales. Bortin [4] rapporte un bilan de 203 greffes réalisées entre 1958 et 1968 : 125 patients ont eu un rejet de greffe, 49 ont développé une GVH sévère, 11 ont eu une prise de greffe durable et seulement 3 patients étaient survivants à la date de la publication. En raison de ce bilan décevant, la plupart des équipes ont abandonné les greffes de moelle osseuse jusqu'à la fin des années 1960. Il sera montré rétrospectivement que ces échecs étaient dus à la méconnaissance des systèmes d'histocompatibilité tissulaire et à un conditionnement pré greffe insuffisant

En 1969, l'équipe de Seattle commence à réaliser des greffes de moelle osseuse dans les aplasies médullaires, ainsi que dans des leucémies à des stades avancés et concernant des formes réfractaires aux autres thérapeutiques.

La première revue, qui concernait 37 aplasies médullaires et 75 leucémies, a été publiée par Thomas et al. Il est montré un taux de guérison de 20 % dans ces leucémies. Ensuite cette équipe [5] rapporte le devenir de 100 patients greffés pour leucémie, avec une durée de suivi plus importante. D'autres séries sont publiées dans les aplasies médullaires. Dans les leucémies, il apparaît que les patients qui sont en bon état général au moment de la greffe ont une meilleure survie que ceux traités à des stades tardifs, qui rechutent fréquemment.

À la fin des années 1970, les résultats encourageants permettent d'envisager la réalisation des greffes dans les leucémies aiguës mésoblastiques en 1^{re} rémission complète et dans les leucémies myéloïdes chroniques [6], la survie à long terme est de l'ordre de 50 % dans ces indications.

Seulement 30 % des patients relevant d'une greffe de moelle osseuse ont un donneur HLA-identique et jusqu'à les années 1970 les autres ne pouvaient pas bénéficier de la procédure.

La première greffe réalisée à partir d'un donneur non apparenté, sur un plan familial, au receveur, est réalisée en 1973 à New York chez un enfant de 5 ans atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère, et cela à partir d'un donneur danois [7]

Après ce succès, la communauté médicale commence à mettre en place des registres de donneurs volontaires dont les antigènes HLA ont été identifiés.

En 1979, la première greffe non HLA-identique dans une leucémie est réalisée à Seattle chez une jeune patiente.

I-2-Après introduction de l'autogreffe

Autogreffe est introduit au début des années 80, le recours à un support de cellules souches hématopoïétiques (CSH) s'est progressivement imposé dans un grand nombre d'hémopathies malignes. L'emploi des cellules souches périphériques (CSP) en tant que source de greffon, en permettant la réduction de la mortalité liée à la procédure.

En 1986, est créé le registre américain de donneurs non apparentés (NMDR).

Le registre française est créé en 1987 à l'initiative de Jean Dousset et Jean Bernard. Les greffes non apparentées connaissent alors un développement considérable [8].

Dans les années 1990, les techniques sérologiques ont été remplacées par des techniques de biologie moléculaire qui permettent de caractériser les gènes du système HLA d'un donneur potentiel. En cas de greffe non apparentée, l'utilisation d'un donneur étroitement compatible, identifié par ces méthodes permet d'accroître les chances de succès et de réduire le risque de GVH [9]. Pour un nombre de patients de plus en plus important n'ayant pas de donneur familial compatible, un donneur de registre histocompatible peut ainsi être trouvé. Il est à noter que chez les jeunes patients, la survie à 5 ans est au moins aussi élevée dans certaines indications, dans les greffes non apparentées que dans les greffes géno-identiques.

Dans ce type de greffe, les techniques de recherche du donneur et l'intensification du traitement préventif de la GVH [10] ont permis une diminution importante de la fréquence de GVH et une amélioration considérable du pronostic à long terme par rapport aux années 1980 et 1990[11].

De 1996 à 2014, environ 3500 auto-CSH au monde ont été réalisées pour les maladies auto-immunes (MAI), dont 1500 en Europe, 1000 aux Etats-Unis et environ 1000 en Asie et les champs d'application sont en expansion. [12,13]

en 2004, 14 809 cas d'autogreffes ont été enregistrées en Europe par l'EBMT (*European group for blood and marrow transplantation*) [14].

En 2013, 3 044 greffes autologues ont été réalisées pour 2 911 patients qui ont reçu une ou plusieurs autogreffes en France. Les chiffres sur les 10 dernières années montrent que malgré quelques fluctuations en plus (en 2004, 2008, 2010-2011 et 2013) ou en moins (2009, 2012), l'activité d'autogreffe est globalement stable autour de 2600 à 2900 patients autogreffés par an. **(Figure1)** [15]

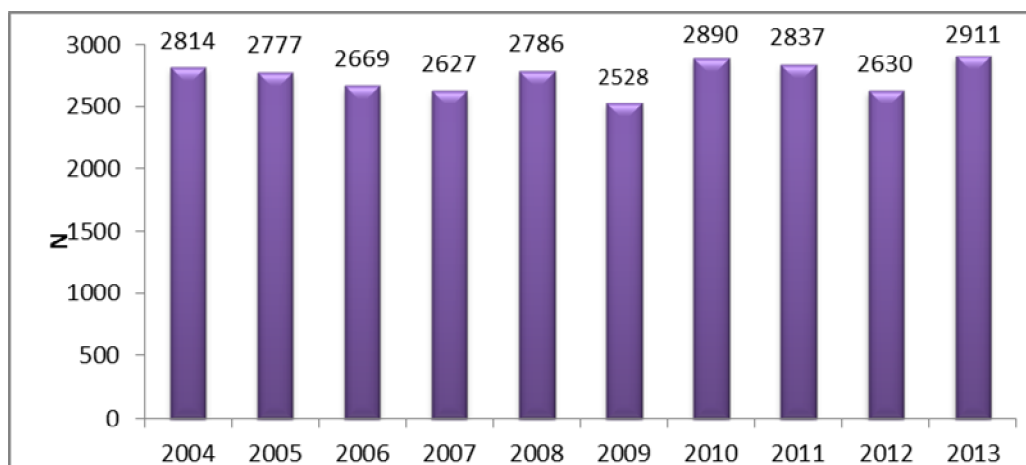


Figure 1 : évolution de nombre de patient ayant une autogreffe de CSH
en France de 2004 à 2013

II. LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES.

II-1 HEMATOPOÏÈSE :

L'hématopoïèse est la fonction biologique par laquelle l'organisme produit et renouvelle les éléments figurés du sang, c'est-à-dire les hématies, les polynucléaires, les monocytes, les lymphocytes et les plaquettes. Toutes les cellules du sang dérivent d'un type cellulaire appelé cellule souche hématopoïétique (HSC). Chez l'Homme, l'hématopoïèse commence dans le sac vitellin de l'embryon au cours des premières semaines du développement [16].

(Figure 2)

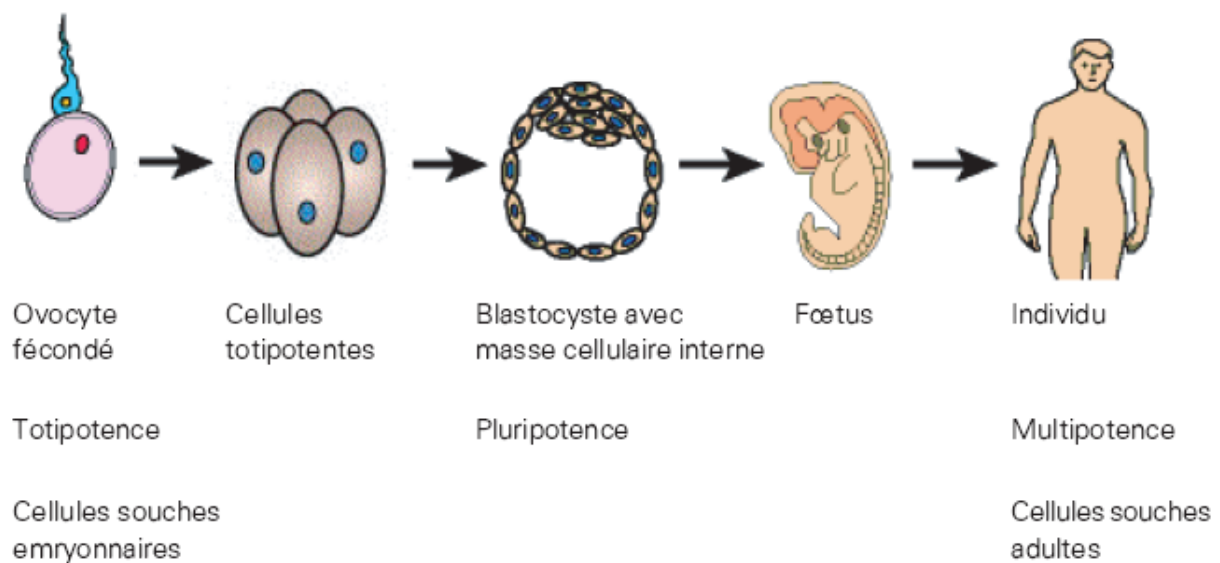


Figure 2 : les cellules souches [16].

Les cellules souches du sac vitellin se différencient en cellules érythroïdes primitives qui contiennent de l'hémoglobine embryonnaire. Au troisième mois de la grossesse, les HSC migrent du sac vitellin vers le foie fœtal, puis vers la rate; ces deux organes ont des rôles majeurs dans l'hématopoïèse du troisième au septième mois de la gestation. Par la suite, la différenciation des HSC a lieu dans la moelle osseuse qui devient le site majeur de l'hématopoïèse [16]. Les HSC sont très peu nombreuses; elles ne représentent qu'un très faible pourcentage des cellules médullaires (de 0,01 à 0,05 %). L'étude des HSC est difficile, en raison de leur rareté, mais aussi parce qu'elles sont difficiles à cultiver in vitro. Il en résulte que l'on dispose de peu d'informations sur la façon dont leur prolifération et leur différenciation sont régulées. En raison de leur capacité à s'auto renouveler, les HSC sont maintenues à des niveaux stables tout au long de la vie adulte. Cependant, lorsqu'il y a une demande accrue de cellules sanguines, les HSC montrent une énorme capacité de prolifération.

Sous l'influence de facteurs stimulants, une **cellule souche** va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un **pro géniteur**. Après plusieurs divisions, les progéniteurs acquièrent les caractéristiques fonctionnelles d'une seule lignée. On aboutit alors aux **précurseurs**, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs perdent leur capacité de prolifération et arrivent à maturité. Cette maturation aboutit aux **cellules terminales** fonctionnelles qui passent dans le sang. L'hématopoïèse comporte donc 4 compartiments: les cellules souches multipotentes, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures.

(Figure 3)

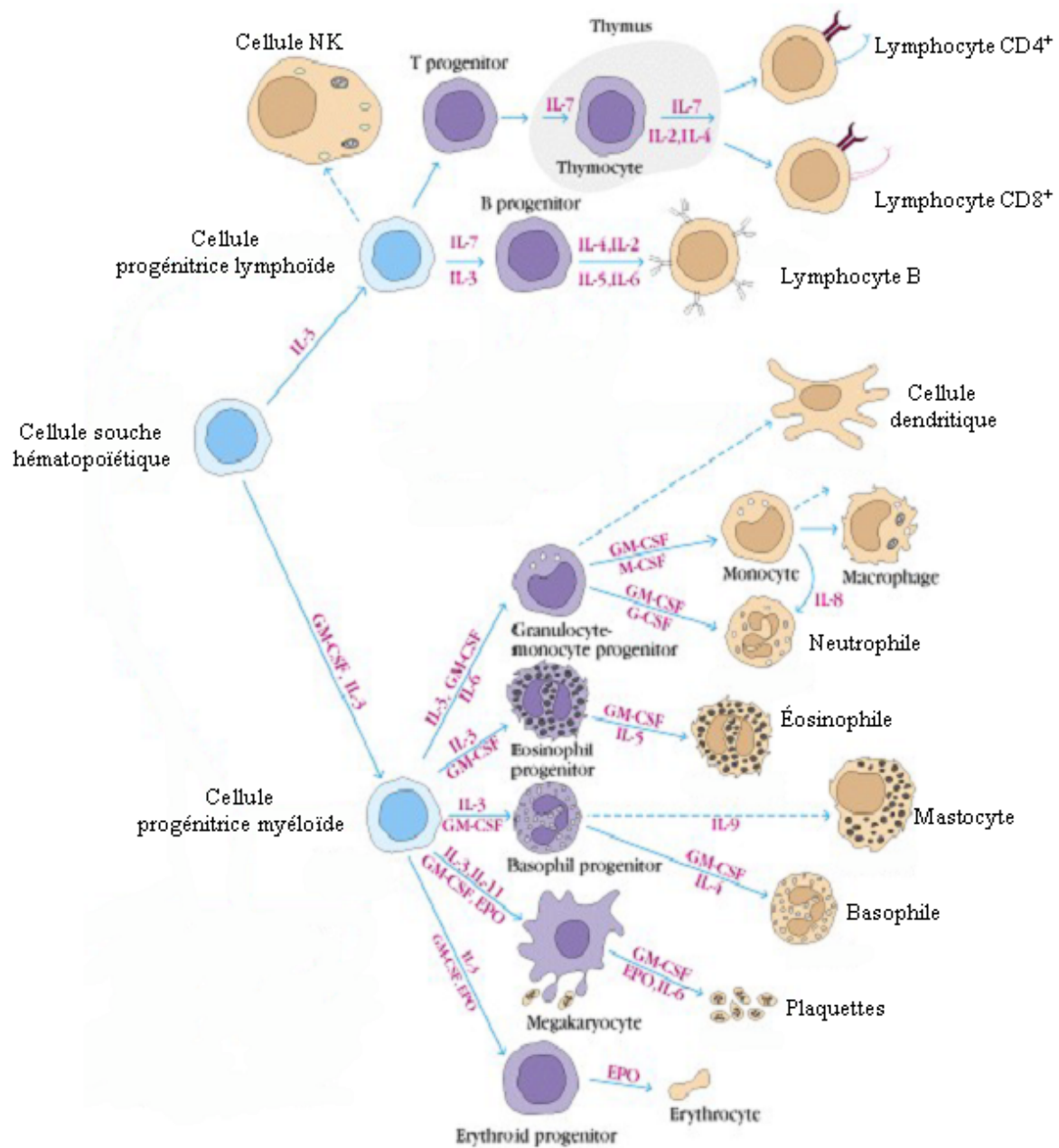


Figure 3: Schéma représentant l'hématopoïèse [17]

L'hématopoïèse génère deux types de progéniteurs multipotentes, l'un à l'origine de la myélopoïèse et le second à l'origine de la lymphopoïèse.

L'hématopoïèse débute par la génération de deux types de progéniteurs multipotentes, l'un à l'origine de la myélopoïèse et le second à l'origine de la lymphopoïèse.

Au cours de la maturation des cellules B dans la moelle osseuse, certains segments géniques sont brassés au hasard par un système génétique dynamique capable de créer plus de 10^{10} combinaisons. Ce processus est soigneusement régulé: la maturation d'une cellule B progénitrice progresse selon une séquence ordonnée de réarrangements (recombinaisons) des gènes des immunoglobulines (Ig). A la fin de ce processus, une cellule B mature immunocompétente possédera une seule séquence fonctionnelle de la région variable de la chaîne lourde, ainsi qu'une seule séquence fonctionnelle de la région variable de la chaîne légère, de telle façon que chaque cellule B soit antigéniquement engagée contre un épitope spécifique. Les changements, bien définis dans le programme développemental des cellules B humaines, incluent (**Figure 4**) l'expression de CD19, la régulation de l'expression de RAG-1 et TdT, l'expression cytoplasmique de la chaîne lourde μ , l'expression à la surface des chaînes lourdes μ avec VpreB et $\lambda 5$ pour former le pré-récepteur des cellules B et, finalement, l'expression à la surface des chaînes lourdes μ avec les chaînes légères κ et λ pour former le récepteur des cellules B [18].

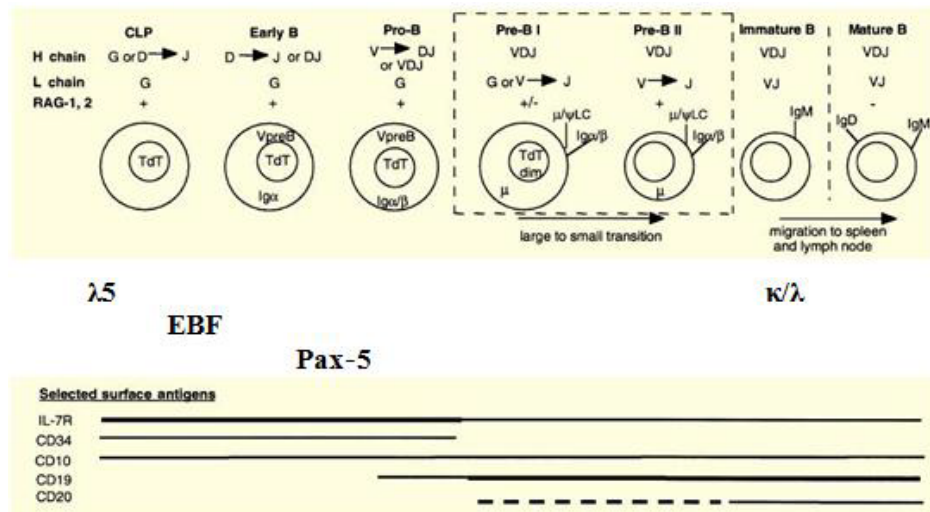


Figure 4: Modèle du développement des cellules B humaines [18]

La maturation d'une cellule B progénitrice progresse selon une séquence ordonnée de réarrangements (recombinaisons) des gènes des Ig. Le stade de réarrangement des Ig et l'expression de RAG-1, RAG-2, $\lambda 5$, EBF, Pax-5, TdT, pré-BCR et BCR sont montrés. L'expression des antigènes de surface est illustrée en dessous. Les lignes pointillées indiquent une faible expression, les lignes en gras indiquent une forte expression [18].

Plusieurs études ont tenté de différencier les HSC en cellules B. Tout d'abord, après Coculture de cellules CD34+ de sang de cordon ombilical sur une couche de cellules stromales murines MS-5 sans ajouter de cytokines, une équipe a montré une différenciation des cellules jusqu'au stade de cellules pro-B. Ces cellules exprimaient Pax-5, λ et la chaîne lourde μ . Un an plus tard, un autre groupe montrait la différenciation de ces cellules en cellules B plus matures pouvant sécréter des Ig en utilisant un système de Coculture en 2 étapes: Coculture avec une lignée de cellules stromales murines S17 puis transfert sur des fibroblastes exprimant le CD40 ligand en présence d'IL10 et d'IL-4 [19].

Récemment, une troisième équipe a utilisé des cellules souches mésenchymateuses dans leur Coculture. Après 4 semaines et en présence de cytokines, les cellules CD34+ se différenciaient en cellules B immatures exprimant l'IgM à leur surface.

II-2 Sources des HSC

Trois sources de HSC existent chez l'Homme: la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang de cordon ombilical

II-2-1 La moelle osseuse(MO)

C'est la source historique de CSH, utilisée dans le cadre des autogreffes.

La moelle est prélevée sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques et éventuellement du sternum. Le volume de moelle prélevée varie avec le poids du receveur; en moyenne 600mL à 1 L (au maximum 20mL/Kg de poids du donneur) permettant de recueillir de l'ordre de 2 à 3 x 10⁸ cellules nucléées par kg de poids de receveur(les pro géniteurs hématopoïétiques se trouvent dans les cellules nucléées de la moelle).

Il n'y a pas de risque particulier à cette intervention en dehors du risque habituel lié à l'anesthésie.

Dans le cadre des greffes, on propose au donneur, pour améliorer son confort, une autotransfusion; deux semaines environ avant le don de moelle, on réalise un prélèvement de sang sur le donneur (300 à 400ml comme un don de sang habituel); la poche est ensuite conservée et transfusée à ce même donneur au décours immédiat du prélèvement de moelle afin de compenser la déperdition sanguine liée à ce prélèvement [20].

II-2-2 Le sang périphérique

Le sang périphérique adulte renferme physiologiquement un très petit nombre de CSH non utilisables en pratique. Toutefois l'on peut maintenant mobiliser ces CSH grâce aux facteurs de croissance hématopoïétiques. Seul est utilisé maintenant le facteur de stimulation Colonie granulocytaire (G-CSF). Les CSH, comptabilisées alors en énumérant les cellules CD34+, sont ensuite recueillies par cytophérèse (1 à 3 séance) qui est une technique consiste à prélever le sang d'un donneur pour en extraire des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges ou plaquettes) et à restituer le reste [21].

Cette source de CSH est surtout utilisée en matière d'autogreffe, les cellules sont mobilisées soit au décours d'un cycle de chimiothérapie suivi de l'administration d'un facteur de croissance en général à la dose de 5 microgrammes/Kg par jour pendant 7 à 12 jours, soit après administration du seul facteur de croissance (10 microgrammes/Kg pendant 4 à 5 jours).

De façon plus récente, les CSH périphériques sont également utilisées dans le cadre des autogreffes, les CSH étant mobilisées, bien sûr, par le facteur de croissance seul.

L'intérêt à prélever des CSH périphériques est lié au fait que l'on évite une anesthésie générale [22] (ce qui ne signifie pas que l'administration de G-CSF doive être considérée comme anodine) et que l'on peut recueillir un plus grand nombre de progéniteurs hématopoïétiques.

II-2-3 Le sang placentaire

Le sang placentaire qui reflue du cordon ombilical après l'accouchement contient un nombre significatif de cellules souches. Celles-ci peuvent être récoltées sans aucun dommage pour la mère ni pour l'enfant et congelées en vue d'une greffe ultérieure.

En raison du faible nombre de cellules souches par greffon, ce type de transplantation est pratiqué principalement chez des enfants [23].

Chez les adultes, la période d'aplasie médullaire qui suit une greffe de sang de cordon est beaucoup plus longue qu'après une greffe de cellules souche médullaires, ce qui expose davantage les patients à des complications infectieuses ou hémorragiques.

Avantage:

- Ressources illimitées.
- Disponibilités immédiates du greffon permettant de réduire le délai d'attente avant greffe.
- Possibilité de prélever les membres des minorités ethniques peu représentées dans les fichiers actuels de donneurs volontaires de moelle osseuse.
- Les agents infectieux sont beaucoup moins courants chez les nouveau-nés que chez les adultes.

Inconvénients:

- • Le nouveau-né peut porter une maladie génétique non diagnostiquée [24].
- • Le sang placentaire peut avoir été prélevé pendant une période durant laquelle un agent infectieux était peut-être présent chez la mère mais non encore détectable par des techniques sérologiques.
- • La reprise hématologique est plus lente que lors d'une greffe de moelle ou de sang périphérique, soit à cause du nombre réduit de cellules souches greffées[25], soit à cause de leur plus grande immaturité par rapport aux cellules souches adultes, ce qui déterminerait un délai de maturation plus long avant de pouvoir rétablir une hématopoïèse complète.

III. MOYENS D'ETUDE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

III-1 Identification expérimentale des HSC

Aucune de ces deux propriétés – multi potence et auto renouvellement – n'est facilement identifiable pour affirmer le caractère «souche» d'une cellule; celle-ci doit en revanche fonctionner à long terme et donc être capable d'un grand nombre de divisions cellulaires. C'est cette propriété qui distingue une cellule souche de ses descendants directs, les progéniteurs, dont le nombre possible de divisions et le potentiel sont amputés en comparaison de ceux de la cellule parentale. Acquérir la preuve qu'une cellule est souche nécessite de caractériser sa descendance, in vitro et in vivo: il s'agit donc d'une identification indirecte et rétrospective.

L'équipe du Dr Dexter a mis au point une méthodologie permettant de cultiver in vitro pendant plusieurs semaines les précurseurs hématopoïétiques de souris [26]. Cette méthodologie est appelée : culture à long terme (**Figure 5**).

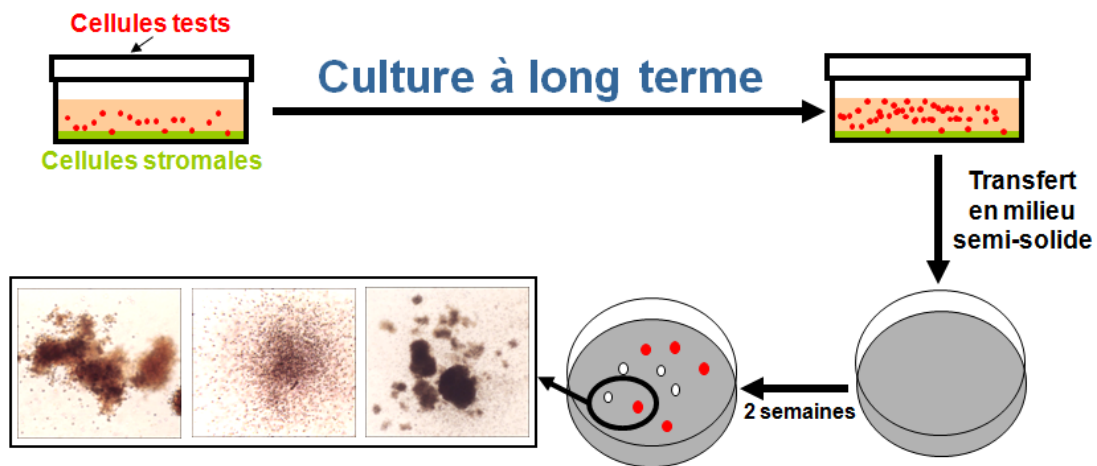


Figure 5: Identification des progéniteurs primitifs par culture à long terme [26]

Les cellules hématopoïétiques sont incubées au contact de cellules stromales pendant 5 à 6 semaines. A ce terme, la suspension cellulaire est transférée en milieu semi-solide dans le but d'énumérer les progéniteurs clonogènes secondaires, reflet de la présence de cellules hématopoïétiques LTC-IC.

Elle consiste à incuber des cellules hématopoïétiques au contact de cellules stromales médullaires. Celles-ci se composent d'une variété de types cellulaires tels que fibroblastes, adipocytes, macrophages et cellules endothéliales, et sont supposées reproduire in vitro le microenvironnement médullaire, sans apporter de facteurs de croissance exogènes. Ce système de culture a permis de mettre au point chez l'Homme un test que l'on appelle LTC-IC, de qui identifie un progéniteur très précoce capable de générer des cellules hématopoïétiques après mise en culture sur des cellules stromales [27]. De nombreux arguments indiquent que les LTC-IC sont biologiquement distinctes des progéniteurs clonogènes directs (CFU). D'une part, il est possible de séparer ces deux types cellulaires suivant leur expression antigénique. D'autre part, CFU et LTC-IC montrent une sensibilité différente à certains facteurs de croissance. Enfin, l'activité mitotique des CFU est nettement plus élevée que celle des LTC-IC [28].

Récemment, une nouvelle approche a été développée pour établir un modèle in vivo de la cellule souche hématopoïétique humaine par transplantation à des souris présentant un syndrome d'immunodéficience combinée sévère (SCID) responsable de l'absence de cellules B et T fonctionnelles et un diabète congénital (NOD) conférant un déficit en cellules NK[29]. Les cellules hématopoïétiques primitives humaines, injectées en

intraveineuse à la souris NOD/SCID préalablement irradiée, ont la capacité de coloniser le microenvironnement médullaire murin, d'y proliférer et de produire une descendance lymphomyéloïde. Celles-ci ont été qualifiées de (SRC) (**Figure 6**).

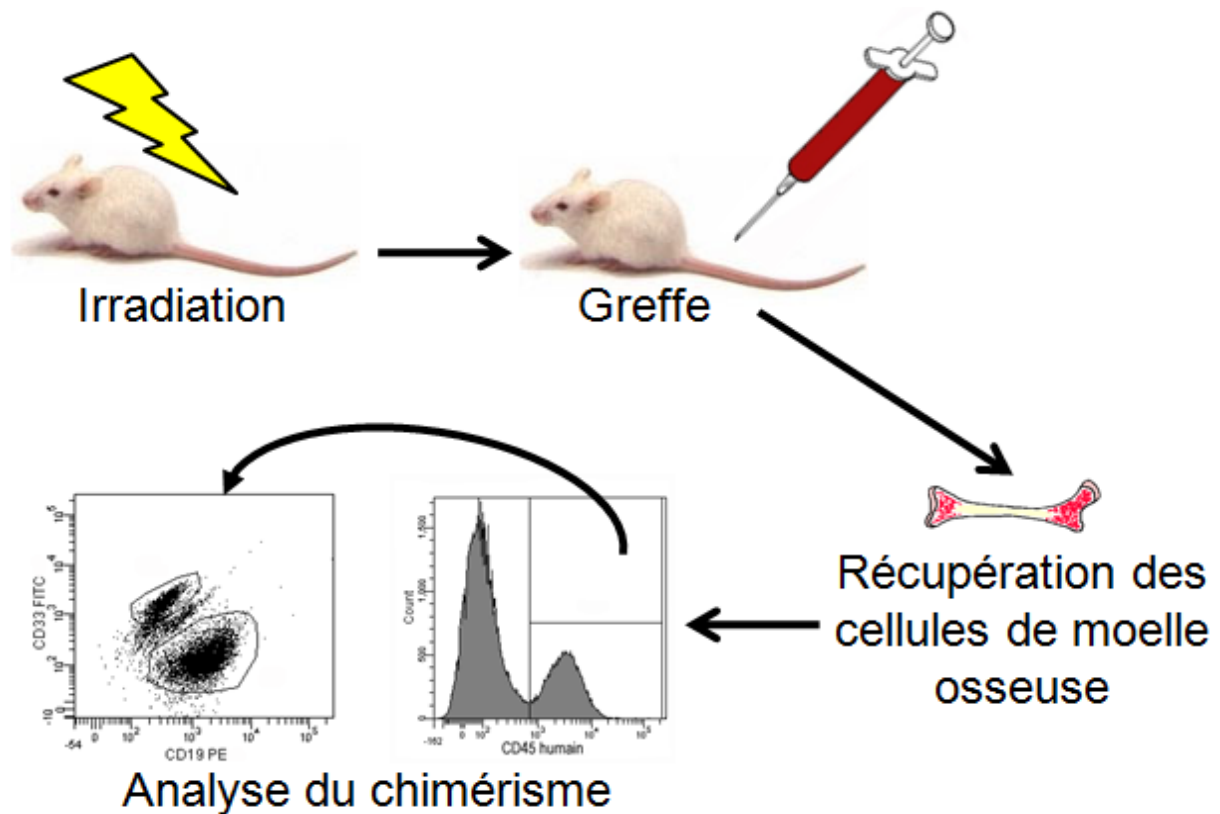


Figure 6: Identification des SRC [29].

Après irradiation, la souris NOD/SCID reçoit par intraveineuse des cellules souches hématopoïétiques humaines. Ces cellules ont la capacité de coloniser le microenvironnement médullaire murin, d'y proliférer et de produire une descendance lymphomyéloïde.

Une analyse du chimérisme est effectuée sur les cellules de moelle osseuse récupérées. La présence de cellules CD19⁺ et CD33⁺ dans la population de cellules humaines CD45⁺ indique un repeuplement médullaire lymphomyéloïde.

Les cellules humaines présentes dans la moelle osseuse de la souris NOD/SCID dérivent d'une fraction infime (< 0,1 %) de cellules médullaires transplantées qui, par prolifération et différenciation, produisent des quantités massives de progéniteurs humains [30]. Les propriétés fonctionnelles des SRC sont donc semblables à celles de cellules souches vraies. Bien que les SRC représentent des cellules hématopoïétiques très primitives, leur place exacte dans la hiérarchie cellulaire des cellules souches et leur relation avec progéniteurs hématopoïétiques *in vitro* (LTC-IC) ne sont pas encore bien établies. Si les LTC-IC et les SRC présentent le même phénotype antigénique, elles sont néanmoins distinctes par leur fréquence ainsi que par leur degré de prolifération *in vitro*: la proportion de SRC parmi les cellules médullaires nucléées est environ 100 fois inférieure à celle des LTC-IC. De plus, dans des conditions de culture qui permettent d'obtenir une expansion significative des LTC-IC, une amplification parallèle des SRC n'a pu être obtenue [31]. Il faut néanmoins souligner que le modèle de transplantation xénogénique à la souris NOD/SCID est hautement artificiel. Premièrement, l'immunodéficiencia des souris hôtes reste incomplète et la survie des HSC humaines greffées est limitée par l'activité NK résiduelle. C'est pourquoi l'injection d'un anti-NK à la souris NOD/SCID favorise la prise de greffe. L'équipe de McKenzie a montré que l'injection à la souris NOD/SCID d'un anticorps anti-CD122 (récepteur β de l'IL-2) permettait un meilleur repeuplement que chez des souris NOD/SCID non traitées. De plus, ils ont remarqué que ces souris NOD/SCID traitées montraient un meilleur chimérisme que des souris NOD/SCID- $\beta 2m^{-/-}$ (chez qui les cellules NK sont génétiquement délaitées) [32].

Deuxièmement, la réactivité croisée entre les facteurs de croissance hématopoïétiques humains et murins est partielle, ce qui limite la prolifération et la différenciation des cellules souches implantées. Troisièmement, la détection des HSC humaines chez la souris NOD/SCID est conditionnée par leur capacité à migrer à partir du sang périphérique et à s'implanter dans le microenvironnement médullaire de la souris hôte [33].

Or, cette propriété n'est présentée que par une minorité de HSC, de l'ordre de 2 à 10% [34]. L'injection intra-osseuse directe permet d'ailleurs d'augmenter de 15 fois la détection des SRC, par rapport à la voie d'administration intraveineuse. On notera enfin que la tolérance immunologique de l'hôte et les capacités d'implantation des HSC n'interviennent pas dans la détection des LTC-IC; les cellules hématopoïétiques étantensemencées au contact direct de cellules stromales.

III-2 Expansion en vivo des HSC, culture à long terme.

De nombreuses études ont tenté d'amplifier les HSC ex vivo dans des cultures cellulaires supplémentées de différentes combinaisons de cytokines hématopoïétiques. Approximativement 1 % des cellules lin-CD34-CD38- sont capables de proliférer rapidement en **culture liquide** sans sérum et contenant du FLT-3 ligand (FL), du SCF, de la TPO, de l'IL-3 et de l'IL-6 pour produire une augmentation nette de 28 ± 8 fois des cellules totales endéans les 10 jours. 5 ± 2 % de ces cellules sont CD34+ et $2,5 \pm 0,9$ % sont des cellules formant des colonies érythrosines, granulopoïétiques, mégacaryocytiques ou mixtes [35]. Une meilleure amplification est obtenue après traitement avec du SCF + TPO +

FL + IL-6 augmentant la population des progéniteurs de 45 fois durant une période relativement courte de 7 jours. La plus forte expansion de cellules CD34⁺ est obtenue avec un cocktail contenant du FL + TPO +IL-6 + IL-11. La moyenne d'expansion de ces cellules est de 235 fois à 5200 fois respectivement après 5 et 10 semaines de culture [36].

Cependant, différents investigateurs ont rapporté que la présence d'une couche de cellules nourricières améliore l'expansion des progéniteurs primitifs. L'addition de MSC comme souche de cellules nourricières fournit des conditions améliorant l'expansion des progéniteurs hématopoïétiques précoces CD34⁺CD38⁻HLA-DR comparé aux cytokines seules et peut limiter leur différenciation et le niveau d'apoptose durant des expansions de courte durée in vitro [37].

D'autres observent que cette augmentation d'expansion ne nécessite pas la sélection des cellules CD34⁺ avant leur amplification. Après Coculture de cellules CD34⁺ avec des MSC humaines dans un milieu supplémenté de cytokines, l'équipe d'Almeida-Parada observe une expansion des cellules indifférenciées CD34⁺CD38⁻ et une différenciation dans la lignée granulomonocytaire. Le développement d'une population cellulaire CD7⁺ est aussi observé. Les MSC de sang de cordon ombilical peuvent également soutenir la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques ex vivo [38].

La culture de HSC avec des MSC en contact ou sans contact ou avec du milieu conditionné par les MSC augmente le nombre de cellules totales en culture, de CFC et de cellules CD34⁺ par rapport à la culture avec uniquement des cytokines.

Aucune différence n'a été observée entre le milieu conditionné par les MSC et la culture sans contact tandis que la culture en contact donnait les meilleurs

Résultats. Ceci suggère que des facteurs solubles jouent un rôle dans ce support mais qu'ils ne sont pas suffisants, un contact direct reste nécessaire pour favoriser l'expansion.

IL-6, sécrétée abondamment par les MSC, jouerait un rôle partiel. Plus de LTC-IC sont observées dans la fraction adhérente comparée à la fraction non adhérente. Pro géniteurs primitifs sont plus adhérents aux MSC [39]. Après Coculture de cellules CD133+ du sang périphérique sur un tapis de MSC, l'équipe d'Alaköl a étudié le phénotype de cellules amplifiées adhérentes comparé aux non adhérentes. Les cellules amplifiées adhérentes aux MSC montrent un phénotype moins différencié avec plus de cellules CD34+CD133+, CD34+CD38- et CD133+CD38- comparé aux cellules non adhérentes. De plus, les cellules adhérentes expriment le CXCR4 contrairement aux non adhérents et migrent mieux vers un gradient de SDF-1. Dans des études de CFC et de LTC-IC, les cellules adhérentes montrent une meilleure capacité proliférative. Ceci démontre l'importance d'utiliser une couche de cellules nourricières dans les systèmes de culture de HSC.

L'adhésion et le contact direct cellule-cellule avec des MSC supportent l'expansion ex vivo, le potentiel migratoire et la potentielle souche des progéniteurs hématopoïétiques [40].

III-3 Expansion des SRC

Pour tenter d'améliorer la prise de greffe des HSC, deux techniques principales ont été développées.

Tout d'abord, les HSC sont **cultivées ex vivo** avant l'injection. Utilisant une combinaison de SCF + FL + TPO + IL-6/SIL-6R (complexe d'IL-6 et du récepteur soluble d'IL-6), l'équipe d'Ueda a cultivé des cellules CD34⁺ de sang de cordon ombilical pendant 7 jours et a transplanté ces cellules à des souris NOD/SCID. 13 des 16 souris hôtes ont été greffées avec succès et les cellules CD45⁺ humaines représentaient 11,5 % des cellules de la moelle des souris hôtes greffées. L'addition d'IL-3 à la combinaison de cytokines annulait la capacité de repeuplement des cellules amplifiées. Une autre étude montre que la culture de cellules CD34⁺ en présence de SCF, TPO et FGF-1 maintient les SRC, mais l'ajout d'angiopoietin-like proteins et d'IGF-binding protein 2 permet l'amplification des SRC. Les cellules peuvent également être amplifiées sur un stroma. Par exemple, les MS-5 (lignée de cellules stromales murines) fournissent un milieu qui stimule la prolifération des progéniteurs primitifs incluant des cellules souches transplantables. L'utilisation de cellules stromales immortalisées augmente également le degré de prise de greffe, en particulier si ces cellules sont transfectées avec TPO et FL. La transplantation dans le fœtus de mouton démontre également que les HSC cultivées sur des MSC gardent leur potentiel de prise de greffe. L'utilisation de cytokines, en plus du stroma, favorise encore plus la prise de greffe. L'amplification de cellules CD34⁺ pendant 5 jours sur un tapis de cellules HESS-5 en présence de TPO, FL et IL-3 dans du milieu sans sérum augmente significativement la prise de greffe comparé aux cellules non cultivées [41]. Les souris greffées avec le produit d'expansion de 2 semaines de Coculture de cellules CD34⁺ sur un tapis de MSC

en présence de TPO, SCF et FL montrent un meilleur chimérisme humain et un plus grand nombre de souris greffées avec succès qu'après greffe de cellules CD34+ non cultivées. Cet effet est augmenté après 4 semaines de culture et est plus important avec des faibles doses de cellules de départ. Lorsque les cellules CD34+ sont cultivées de la même façon en remplaçant le sérum de veau fœtal par du sérum humain AB, la même augmentation du chimérisme est obtenue. La Coculture de cellules stromales et de HSC favorise l'expression de CXCR4 par les progéniteurs hématopoïétiques précoces. Cette expression est également induite lors de cultures sans contact, suggérant un rôle des facteurs solubles tels que Wnt puisque l'induction de CXCR4 est inhibée par DKK (inhibiteur de la voie Wnt). Ces cellules acquièrent une capacité de homing pour se greffer dans la moelle de souris NOD/SCID [42].

La seconde technique permettant de favoriser la prise de greffe des HSC est l'**injection simultanée de MSC**. En effet, la transplantation de cellules CD34+ de sang de cordon ombilical en présence de MSC résulte en une prise de greffe significativement plus importante qu'après transplantation de cellules CD34+ seules.

L'effet le plus prononcé est observé après transplantation de doses relativement faibles de CD34+. L'analyse des sous-populations de cellules humaines dans la moelle osseuse des souris NOD/SCID révèle que l'effet d'augmentation de la prise de greffe par les MSC n'est pas restreint à une lignée particulière mais inclut bien les cellules myéloïdes et lymphoïdes. Cette Co-transplantation de HSC et de MSC favorise la prise de greffe de façon dose dépendante, le meilleur rapport HSC/MSC est 1/8 à 1/16. Cependant, des doses trop importantes de MSC peuvent diminuer la prise de greffe [43].



Deuxième Partie : Autogreffe des cellules souches



I-DEFINITION :

Il ne s'agit en fait pas d'une greffe au sens propre du terme mais d'un support apporté au patient pour lui permettre de recevoir de fortes doses de chimiothérapie. Le principe est de réaliser une chimiothérapie intensive sans augmentation des risques par rapport à ceux d'une chimiothérapie à dose conventionnelle. Il s'agit donc en pratique d'une chimiothérapie à doses fortes (ou associée à une irradiation du corps entier ou irradiation corporelle totale) suivie de l'administration de cellules souches hématopoïétiques prélevées à partir du patient lui-même (et non d'un donneur) et congelées.

II- GREFFE AUTOLOGUE :

Une greffe autologue ou autogreffe est une greffe durant laquelle un patient atteint d'une maladie maligne reçoit sa propre moelle et/ou ses propres cellules souches hématopoïétiques périphériques collectées et cryopréservées pendant la rémission complète, après une chimiothérapie à dose élevée [44].

Les greffes autologues compte tenu du contexte immunologique très différent de celui des greffes allo géniques, en particulier l'absence de risque de GVH Les indications des greffes autologues sont moins nombreuses en pédiatrie que chez l'adulte, et excluent notamment les maladies génétiques. Les greffes autologues réalisées pour une hémopathie maligne sont associées à un risque élevé de rechute leucémique.

Dans un premier temps, le malade va recevoir un traitement dit de conditionnement à l'aide d'une chimiothérapie et/ou radiothérapie dans le but de réduire la maladie à son plus bas niveau. Le greffon sera ensuite prélevé, traité pour détruire un maximum de cellules malignes résiduelles puis congelé et conditionné afin de permettre son stockage (**figure7**).

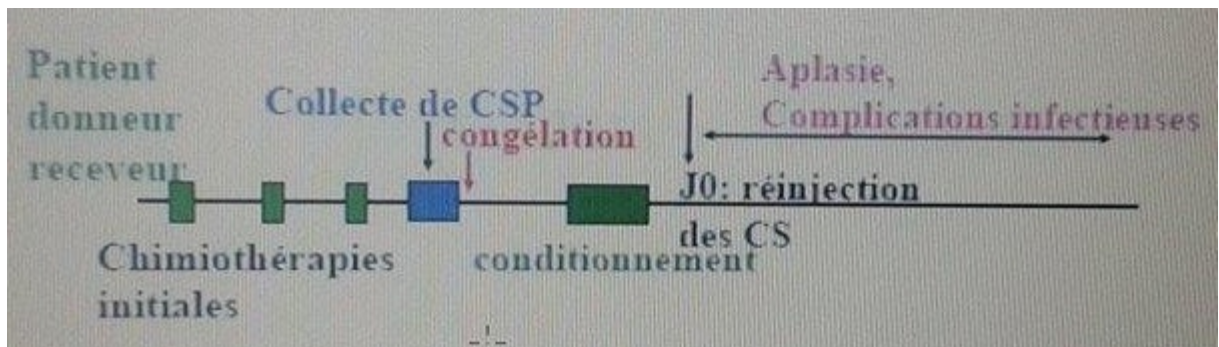


Figure 7: Schéma présente le processus général de l'autogreffe de CSH [45].

III-PROCESSUS D'AUTOGREFFE

III-1 Prélèvements de CSH

III-1-1 Cellules souches hématopoïétiques d'origine médullaire

La moelle osseuse est la source historique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le prélèvement consiste à aspirer la moelle osseuse sous anesthésie générale lorsqu'il s'agit d'un enfant, éventuellement sous anesthésie péridurale lorsqu'il s'agit d'un adulte. Elle est aspirée au niveau des crêtes iliaques postérieures sous la forme de prélèvements de 2 à 5 ml, réalisant un total de 10 à 15 ml/kg de poids du receveur, soit généralement 600 à 1100 ml, correspondant à un total de 2 à 4 x 10⁸ kg cellules nucléées[46] .Des ponctions peuvent être réalisées au niveau des crêtes iliaques antérieures(**figure 8**), du sternum au-delà de 8-10 ans(**figure 9**) et au niveau des crêtes tibiales antérieures en dessous de l'âge de 4-5 ans (**figure10**) .



Figure 8 : Prélèvement MO au niveau des crêtes iliaque. [47]

Bien qu'un total de 100 à 200 aspirations soit nécessaire, seules 5 à 10 ponctions cutanées sont réalisées, les trocars d'aspiration étant redirigés dans différentes directions. Il n'y a pas de limite théorique absolue inférieure pour l'âge du donneur, des enfants de moins de 6 mois ayant pu être prélevés.

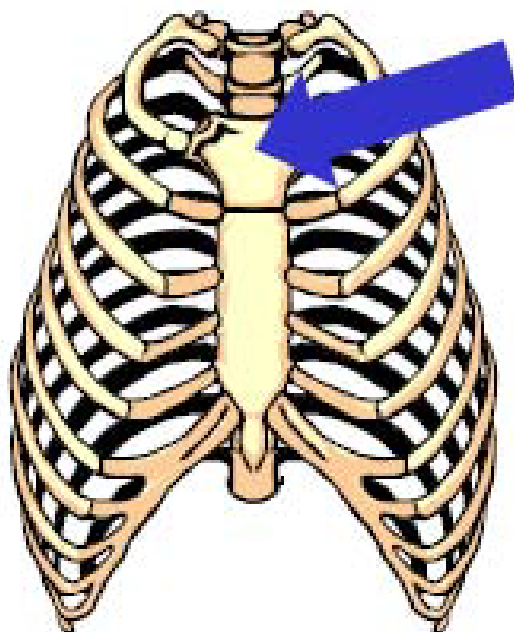


Figure 9 : Prélèvement de MO au niveau du sternum. [47]

Il n'y a pas de risque spécifique à l'intervention en dehors du risque habituel lié à l'anesthésie. La moelle est ensuite placée dans un milieu de culture héparine et filtrée pour éliminer les particules osseuses et graisseuses. La richesse du greffon en cellules nucléées totales est évaluée. La moelle est placée dans des poches de transfusion sanguine avant d'être perfusée au receveur par un cathéter intra cave, le plus tôt possible après la collection de moelle [48].

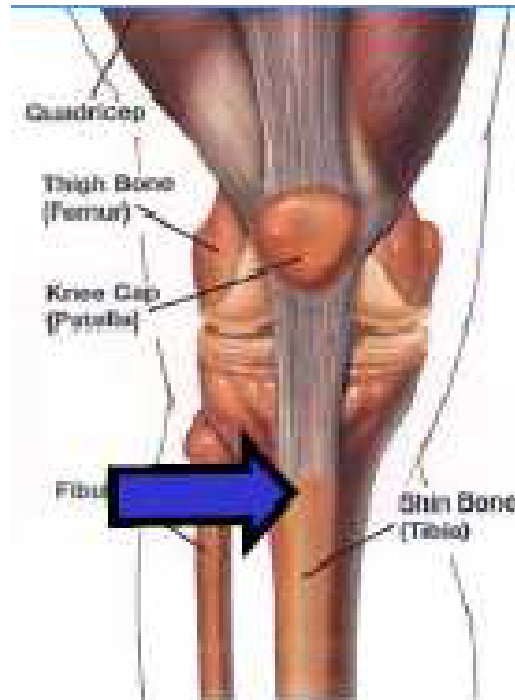


Figure 10 : Prélèvement de MO au niveau du tibia. [47]

III-1-2 Cellules souches périphérique

Ce recueil, de plus en plus fréquent, est facile et évite l'anesthésie générale. Il est réalisé en ambulatoire par cytophérèse [49]. Le nombre de CSP circulantes étant spontanément faible, il est nécessaire de réaliser auparavant une mobilisation des cellules hématopoïétiques médullaires facteur de stimulation colonie G. (G-SCF) le donneur reçoit en général 10-16 mg/kg/j de G-CSF pendant 3 à 7 jours avant. Plusieurs cytophérèses (**figure 11**) sont parfois nécessaires pour recueillir le nombre de cellules permettant une reconstitution hématopoïétique optimale [50]. Un des intérêts des CSP sanguines est d'assurer une reconstitution post greffe plus rapide qu'avec les CSH médullaires.



Figure 11 : séance de cytaphérèse [45]

Pour le prélèvement, différents types de machines peuvent être utilisés (flux semi-continu ou continu). Elles réalisent une centrifugation extracorporelle. Le sang est décoagulé à l'entrée de la machine, où il est centrifugé, les cellules recherchées étant collectées en cours de centrifugation. [51] Le débit du sang vers la machine est adapté au volume sanguin théorique du patient.

III-1-3 Cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon

D'introduction plus récente, le prélèvement de CSH du sang de cordon ombilical peut être prélevé par deux techniques :

La première consiste à prélever le sang de cordon dès que celui-ci est clampé [52], alors que le placenta n'est pas encore expulsé (méthode dite *in utero*), l'autre consiste à transporter le placenta et à collecter le sang placentaire dans un deuxième temps (méthode dite *ex utero*). La première technique a l'avantage de donner un prélèvement plus abondant, le second est de réalisation plus facile [53].

Le sang est prélevé dans la poche de prélèvement avec un volume moyen de 75 ml (entre 10ml et 250ml) (**figure 12**). [54]



Figure 12 : Dispositif de prélèvement de sang placentaire de type Maco Pharma. [54]

Bien que le nombre de cellules nucléées soit plus petit que dans un greffon médullaire, les CSH de sang de cordon ont des capacités de prolifération et d'expansion plus importantes.

L'utilisation d'un sang placentaire est cependant limitée par le poids du receveur on estime qu'une quantité d'au moins 2×10^7 cellules nucléées/kg est nécessaire à la greffe, notamment chez l'adulte, pour permettre une prise de greffe et restreindre les complications post-greffe [55].

IV. PROCEDES DE L'AUTOGREFFE

IV-1Conditionnement pré-greffe

IV-1-1 Cryoconservation et décongélation des CSH

La cryoconservation des CSH repose sur la méthode de descente contrôlée en température, elle comporte deux phases

-La première est la cryoscopie qui est exprimée par une courbe de refroidissement, formée elle-même de 4 phases (**figure13**) et automatisée (**figure14**).

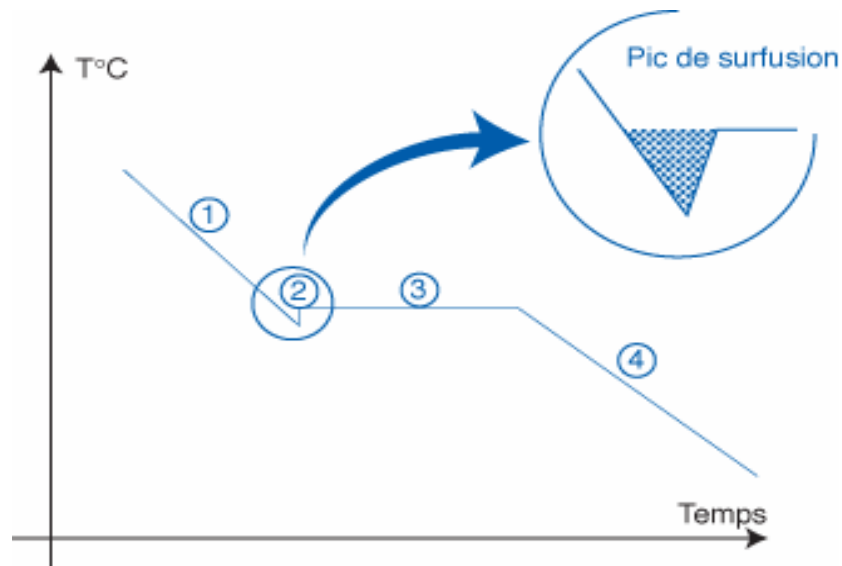


Figure 13 : courbe de refroidissement

- 1- refroidissement du liquide
- 2-point de surfusion
- 3-solidification
- 4- refroidissement du solide



Figure 14 : appareil pour la congélation du sang [45]

- la deuxième est la conservation en azote liquide ou gazeux (**figure15**).

Ces techniques permettent la conservation des greffons pendant plusieurs dizaines d'années.

Elles utilisent un cryoprotecteur, le DMSO (di-méthyl-sulphoxyde), non dénué d'une certaine toxicité lorsqu'il est réinjecté aux malades lors de la greffe (manifestations allergiques). Des protocoles de lavages, utilisé en cours de la décongélation, on permet de réduire cette toxicité.



Figure 15 : appareil de Stockage en azote gazeux (-130°) ou liquide (-180°) type
Benjamin Delessert [45]

IV-1-2 Evaluation de la maladie résiduelle

La limitation théorique majeure de l'autogreffe provient d'une possible contamination du greffon par des cellules tumorales lors du prélèvement, du fait de la présence d'une maladie résiduelle significative en cours de la mobilisation. Le plus souvent, les malades sont prélevés au décours de cycles de traitement qui ont permis d'obtenir une réponse tumorale plus ou moins importante. A chaque étape du traitement, la maladie résiduelle est quantifiée. Elle peut être évaluée par immunophenotypage et/ou cytométrie en flux, par techniques cytogénétiques [56].

IV-1-3 Le traitement ex vivo des greffons de CSH

Ce traitement (sélection ou purge) a été proposé pour réduire le risque de réinjecter au malade un greffon contaminé en cellules tumorales [57]. Deux techniques permettent la purge : la sélection négative qui consiste à éliminer du greffon les cellules tumorales, et la sélection positive qui sélectionne les cellules CD34+, dans le domaine clinique on utilise par exemple une machine de tri cellulaire

D'autres méthodes, notamment les purges in vitro et les purges in vivo commencent à être évaluées.



Figure 16 : tri cellulaire à usage clinique [45]

IV-1-3-1 sélection négative

Elle peut se faire par un traitement chimique ou par un traitement immunologique. Le rationnel du traitement chimique se fonde sur une différence de sensibilité aux agents chimiothérapiques entre les progéniteurs normaux et leucémiques. Cependant, les progéniteurs hématopoïétiques et les cellules leucémiques résiduelles possèdent une sensibilité similaire aux divers produits utilisés (dérivés du cyclophosphamide comme le 4-hydroperoxycyclophosphamide ou le mafosfamide [58]. Ainsi, on observe une destruction de plus de 95 % de progéniteurs, associée à une sortie d'aplasie plus longue, des complications infectieuses plus nombreuses et des supports

transfusionnels plus importants [59] D'autre part, L'expansion ex vivo de progéniteurs sains, après purge chimique du greffon, est possible ; ce qui devrait pouvoir permettre une reconstitution plus rapide de l'hématopoïèse post-greffe [60] .Mais, en pratique, la purge chimique n'est que très rarement utilisée.

IV-1-3-2 Sélection positive

Il est possible de séparer les cellules CD34+ normales des cellules tumorales contaminants [61, 62]. Cette méthode ne peut être appliquée qu'aux hémopathies CD34 négatives. L'efficacité d'une sélection positive varie de 3 à 4 logs de déplétion des cellules, pathologiques, mais le rendement final en CD34+ avec les techniques actuelles ne dépasse pas 60 %. De plus, les effets de la sélection positive sur la reconstitution immunitaire post-greffe ne sont sans doute pas à négliger. Si la faisabilité de ces techniques n'est plus à démontrer, leur efficacité en termes d'effet anti-tumoral reste controversée

IV-1-3-3 Expansion ex vivo

Plusieurs méthodes ont été proposées pour expandre et/ou manipuler les cellules souches hématopoïétiques afin d'en augmenter le potentiel thérapeutique et/ou la rapidité de reconstitution hématopoïétique [63]. Le principe des manipulations ex vivo des greffons, grâce à une large gamme de cytokines hématopoïétiques, est maintenant du domaine du possible [64] et permet de réduire, de façon significative, la durée de la neutropénie et de la thrombopénie induites par une chimiothérapie myelo-ablative [65]. Différentes techniques semblent prometteuses mais non utilisées en pratique : les progéniteurs megacaryocytaires qui, réinjectés chez le malade, permettraient de réduire voire de supprimer le support transfusionnel plaquettaire post-greffe [66] et les cellules souches mésenchymateuses, thérapie cellulaire prometteuses mais en cours d'évaluation [67].

IV-1-3-4 Avenir : la purge < in vitro >, et/ou < in vivo >

La purge <in vitro> : des greffons est étudiée depuis près de vingt ans dans l'espoir de réduire l'incidence des rechutes post-autogreffe. Les méthodes de purge sont variées : culture a long terme ; exposition à la chimiothérapie in vitro, a des agents anti-sens, des virus, ou à la chaleur ; sélection immunologique négative ou positive. Toutes n'ont pas été appliquées en clinique humaine. l'intérêt de la purge, soutenu au plan théorique par la preuve que les cellules du greffon ont pu être directement à l'origine des rechutes [68], est régulièrement revisité Le coût élevé des techniques de purge ainsi que les risques infectieux suspectes [69] n'ont pas permis le développement de nombreuses études cliniques randomisées. Celles réalisées dans le myélome multiple n'ont pas montre d'avantage en survie pour les malades [70].

La purge < in vivo > : consiste à collecter les cellules souches périphériques des patients après une séquence thérapeutique visant à les mettre dans un état de maladie résiduelle minime. Dans une étude randomisée comparant purge : in vivo par l'anticorps monoclonal antiCD20 (Rituximab) et purge ex vivo par sélection CD34. La purge in vivo par Rituximab semble aussi efficace en termes de survie sans événement et de survie globale mais permet de raccourcir la durée d'aplasie (10 jours versus 11 pour les polynucléaires neutrophiles, $p = 0,01$ et 12,5 jours versus 17 pour les plaquettes, $p = 0,01$ et 12,5 jours versus 17 pour les plaquettes, $p = 0,003$) sans effet significatif sur la reconstitution immune [71].

IV-1-4 Conditionnement :

L'efficacité d'une autogreffe tenant à l'action cytotoxique des drogues employées dans le conditionnement et à leur absence de toxicité, c'est par ces deux approches que se fera le choix des conditionnements. La majorité des conditionnements est constitué de molécules cytotoxiques, en monothérapie (Melphatan dans le myélome [72] ou en poly chimiothérapie (BEAM dans les lymphomes). La délivrance de doses plus faibles (Melphalan 100 mg/m² dans le myélome du sujet âgé) permet l'autogreffe à un âge plus avancé. Certains conditionnements recourent à nouveau à l'irradiation corporelle totale (ICT). La mise au point d'anticorps monoclonaux actifs contre les cellules tumorales (tel le Rituximab dans les lymphomes) a pu autoriser, pour certains, le couplage à des composés radioactifs de faible rayon d'action et de demi-vie courte comme l'iode¹³¹ (¹³¹I-tositumomab, Bexxar ®) ou l'yttrium⁹⁰ (⁹⁰Y-ibritumomab, Zevalin). Leur utilisation dans les conditionnements d'autogreffe [73] a montré une efficacité intéressante sans augmentation notable de la toxicité. Des études randomisées préciseront la place de ces composés dans les conditionnements d'autogreffe. La réalisation successive de deux autogreffes à deux ou trois mois d'intervalle (autogreffes en tandem ou doubles autogreffes) connaît un développement notable.

IV-2 Prétraitement et administration du greffon

Le jour de la greffe est nommée J0. Les cellules sont administrées par un cathéter veineux central comme une transfusion sanguine, pendant 1 à 4 heures selon le volume du greffon et le poids du receveur. Les cellules médullaires gagnent ensuite les cavités médullaires probablement grâce à des récepteurs cellulaires d'adhésion spécifiques. Avant la perfusion, le patient est prémédiqué par le paracétamol pour prévenir certaines réactions : des réactions anaphylactiques, une surcharge volumique, qui sont les principales complications liées à l'administration [74].

IV-3 Phase neutropénique.

Durant cette période (2 à 4 semaines), le système immunitaire du patient est inefficace. Les soins et le traitement antibiotique prophylactique empirique sont la base du succès pendant cette phase [75].

IV-4 Phase de prise de greffe.

Contrairement aux greffes d'organes qui sont capables de fonctionner immédiatement, les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes doivent dans un premier temps se greffer, se multiplier et enfin mûrir pour qu'une reconstitution totale du système myéloïde soit obtenue. Le processus demande 3 à 5 semaines.

La sortie d'aplasie est affirmée lorsque le nombre de polynucléaires sanguins est supérieur à 500/mm³, durant 3 jours consécutifs [76].

Durant cette période (plusieurs semaines), le processus curatif commence avec la résolution des mucite et d'autres lésions acquises lors du conditionnement. La fièvre commence à baisser et les infections sont moins fréquentes. Le défi principal à ce moment est la prophylaxie et la prévention des infections virales, particulièrement à cytomégalovirus [77].

IV-5 Phase post-greffe.

Cette période dure de quelques mois à plusieurs années, traduit par des complications.

V- L'IMPORTANCE DE L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOITIQUE ET COMPARAISON GENERAL PAR RAPPORT AUX AUTRES TRANSPLANTATIONS :

V-1 maladie contre greffon (GVH):

Survenant après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, est une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte, c'est un vrai problème de transplantation de type allogreffe, mais elle est absent chez l'autogreffe.

Elle est entraînée par des critères immunologique tel que

V-1-1 Le complexe majeur d'histocompatibilité.

L'observation d'un contrôle génétique de la prise ou du rejet de tumeurs greffées chez la souris a conduit à la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité chez l'homme.

Le système HLA, CMH de l'homme, est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6, qui s'expriment principalement à la surface des cellules immunocompétentes sous la forme de glycoprotéines transmembranaires [78].

Le système HLA est le complexe génétique fonctionnel de l'homme le plus polymorphe, avec de nombreuses lois s'exprimant pour la plupart de nombreux

Allèles. Cette diversité déjà importante chez chaque individu est considérable au niveau de la population générale.

Mis en évidence par des réactions sérologiques d'agglutination des leucocytes, puis par un test de microlymphocytotoxicité, le polymorphisme du système HLA a été étudié dans un premier temps grâce aux approches classiques de la génétique, c'est-à-dire des études de ségrégation familiale et de répartition dans la population. [78]

Deux classes principales d'antigènes ont été décrites : les antigènes de classe I (HLA-A, B et C) présents sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme et les antigènes HLA de classe II (HLA-DR, DQ et DP) restreints aux lymphocytes B, aux monocytes et macrophages. Dernièrement il y a le découvert des antigènes HLA de classe III (existe en forme libre dans le sang)

Progressivement, les différents antigènes du CMH de l'homme ont été identifiés [79].

La description détaillée du système HLA a permis des avancées dans différents domaines :

- le polymorphisme extrême du système HLA démontre que chaque être humain est unique. Il y a tant de combinaisons possibles entre les variantes ou allèles du système HLA que pratiquement chaque formule est unique [80].
- le système HLA est l'un des mécanismes essentiels de la défense immunitaire, c'est-à-dire la reconnaissance du soi et du non soi, grâce à la présentation par les molécules HLA des peptides étrangers

- sur un plan thérapeutique, des applications sont possibles pour améliorer les résultats dans les transplantations d'organes et surtout dans les greffes de moelle osseuse, où la recherche d'un donneur compatible est un élément important du succès ;
- la démonstration a été faite que de très nombreuses affections sont associées à tel ou tel allèle du système HLA, ce qui permet le dépistage au sein d'une famille ou dans la population générale, d'individus susceptibles de développer une de ces affections. D'autres allèles au contraire, ont un effet protecteur de certaines maladies [80].

V-1-2 Les antigènes prétendus mineurs d'histocompatibilité

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité sont apparemment responsables de la GVH aiguë dans les greffes entre individus HLA-identiques [81]. Ces antigènes mineurs sont définis par exclusion : tous les antigènes d'histocompatibilité qui ne font pas partie du CMH sont par définition dits mineurs [82].

Un certain nombre de ces antigènes dénommés HA-1, HA-2, HA-3, HA-4, HA-5, HA-8 ont été identifiés [83], ainsi qu'un ensemble de protéines nommé H-Y, codés par le chromosome Y, ou une molécule d'adhésion leucocytaire et endothéliale : CD31. Les disparités entre donneur et receveur concernant HA-1 ont été corrélées à l'incidence de la GVH aiguë. Les disparités entre donneur et receveur concernant HA-8 ont été corrélées au risque de GVH aiguë par Akatsuka et al. [84] et Perez-Garcia et al. [85].

L'essentiel des données expérimentales et cliniques disponibles actuellement suggère que les cibles antigéniques principales impliquées dans la GVH, l'effet GVL et la prévention du rejet de greffe sont des antigènes mineurs d'histocompatibilité.

Ces antigènes sont des peptides reconnus par les lymphocytes T du donneur et dérivés des protéines qui diffèrent entre donneur et receveur en raison du polymorphisme génomique. Ces protéines sont indépendantes du CMH, codées par exemple par des gènes situés sur le chromosome Y, ce qui explique l'incidence plus élevée et le taux de rechutes plus faible des receveurs masculins greffés à partir d'un donneur féminin par rapport à ceux greffés à partir d'un donneur masculin.

Ce polymorphisme peut conduire directement à un polymorphisme peptidique et induire une variation dans l'expression génomique ou dans les capacités de présentation par les molécules du CMH.

Ce polymorphisme peut enfin conduire à un apprêtement différentiel entre donneur et receveur.

Ainsi, même si deux membres d'une fratrie partagent le même CMH, les peptides présentés par ces mêmes molécules peuvent être significativement différents en raison du polymorphisme génétique présent sur d'autres chromosomes que le chromosome 6. Dans un contexte de greffe HLA incompatible, le nombre d'antigènes mineurs va augmenter de façon considérable, incluant des peptides provenant directement de l'apprêtement incompatible des molécules d'histocompatibilité entre donneur et receveur [86].

V-1-3 La réactivité allogénique dirigée contre le receveur.

Lors d'une greffe de moelle osseuse, deux types cellulaires d'origine différente sont en présence : les cellules des tissus de l'hôte portant les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et les cellules du greffon portant les antigènes d'histocompatibilité du donneur

Hormis les cas de greffe syngénique ou d'autogreffe, tous les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et du donneur ne peuvent pas être identiques car les antigènes mineurs d'histocompatibilité ne peuvent actuellement être tous appariés. Dans les greffes phéno-identiques, et a fortiori dans les greffes incompatibles, ces différences antigéniques sont plus nombreuses. Ces différences antigéniques entre les cellules du donneur et du receveur sont à l'origine de la réactivité allogénique.

Un greffon hématopoïétique contient des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques, ainsi que des cellules immunes immatures telles que des lymphocytes T ou des cellules Natural killer (NK) [87]. Les lymphocytes T du donneur, administrés avec le greffon, sont responsables d'une réponse allogénique dirigée contre :

- les tissus de l'hôte, avec un possible survenu d'une GVH,
- les cellules hématopoïétiques résiduelles de l'hôte, avec pour conséquence un effet préventif sur le rejet de greffe
- les cellules malignes hématopoïétiques (et peut-être également les cellules malignes des tumeurs solides) avec un effet anti tumorale important : l'effet greffon versus leucémie ou effet greffon versus tumeur(GVT) [88].

La physiopathologie de la réaction du greffon contre l'hôte, en tant que complication majeure des transplantations de cellules souches hématopoïétiques,

En revanche, compte tenu de sa faible fréquence, le rejet de greffe n'est que très brièvement évoqué dans les complications de la procédure.

V-2 Comparaison général des avantages et inconvénients des différentes méthodes de transplantation

Toutes les transplantations sont désignées sous le terme transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Le donneur idéal serait un jumeau univitellin: pas de complications immunologiques telles que rejet ou maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), et absence certaine de cellules tumorales dans la préparation de cellules souches. Par contre, ce type de transplantation dit *syngénique* est impossible en cas de maladie congénitale et il n'aboutit pas à la réaction du greffon contre la leucémie (effet GVL).

L'avantage d'une transplantation *autologue* est l'absence de complications immunologiques. Ce type de greffe est donc utilisé surtout dans les maladies malignes sensibles aux chimio- et aux radiothérapies pour pouvoir intensifier le traitement et surmonter de trop longues périodes d'aplasie. Par contre, il y a risque de réperfusion de cellules tumorales, et l'effet GVL est absent.

Une transplantation *allo génique* a l'avantage que les cellules souches transplantées sont saines et développent un effet GVL; elle est en revanche toujours liée à un risque de rejet ou de GvHD ainsi qu'à un taux plus élevé de complications.

Le choix de la source des cellules souches obéit à des considérations similaires. Le *sang du cordon ombilical* a une disponibilité pratiquement directe, sans conséquence pour le donneur. Il offre en outre l'avantage de nécessiter un moindre degré de compatibilité des antigènes HLA entre donneur et receveur. Par contre, le nombre des cellules est limité, il n'y a pas moyen de retrouver le donneur pour une éventuelle transfusion de ses lymphocytes après transplantation, et la réaction du greffon contre la leucémie (effet GVL) est plus faible. Le choix entre la *moelle osseuse* et les *cellules souches du sang périphérique* concerne surtout le donneur. Les effets indésirables sont variables. La narcose et les douleurs au site de prélèvement sont les principales complications du *don de moelle osseuse*, tandis que les effets indésirables du *don de cellules souches sanguines* sont principalement ceux liés à la mobilisation, les symptômes grippaux, les douleurs osseuses et les effets secondaires de la circulation extracorporelle. Les *cellules souches du sang périphérique* provoquent une réponse plus rapide et elles constituent le premier choix dans la transplantation de cellules souches autologues. Elles aggravent la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) dans la transplantation de cellules souches allo géniques, où l'on y recourt en première intention pour traiter les pathologies avancées. Dans les maladies non malignes telles que l'anémie aplasique où l'on ne désire pas de réaction du greffon contre la leucémie (effet GVL), la *moelle osseuse* reste le choix privilégié [89].



*Troisième partie : indications
d'autogreffe des cellules
souches hématopoïétiques*



I-INDICATIONS DES HEMOPATHIES MALIGNES :

Les indications d'autogreffe de CSH sont désormais correctement cernées, mais ont pu se voir ponctuellement remises en question devant l'apparition de nouveaux traitements. Dans certaines situations, l'objectif avoué de la procédure n'est pas forcément la guérison, mais une prolongation franche de la survie des patients dans de bonnes conditions. Les indications les plus largement reconnues sont représentées par les myélomes de mauvais pronostic, les lymphomes agressifs en rechute sensibles à la chimiothérapie, les lymphomes folliculaires et de Hodgkin en rechute ou réfractaires, les leucoses aiguës myéloïdes.

La répartition des indications est illustrée par le schéma suivant (**figure 17**) [15].

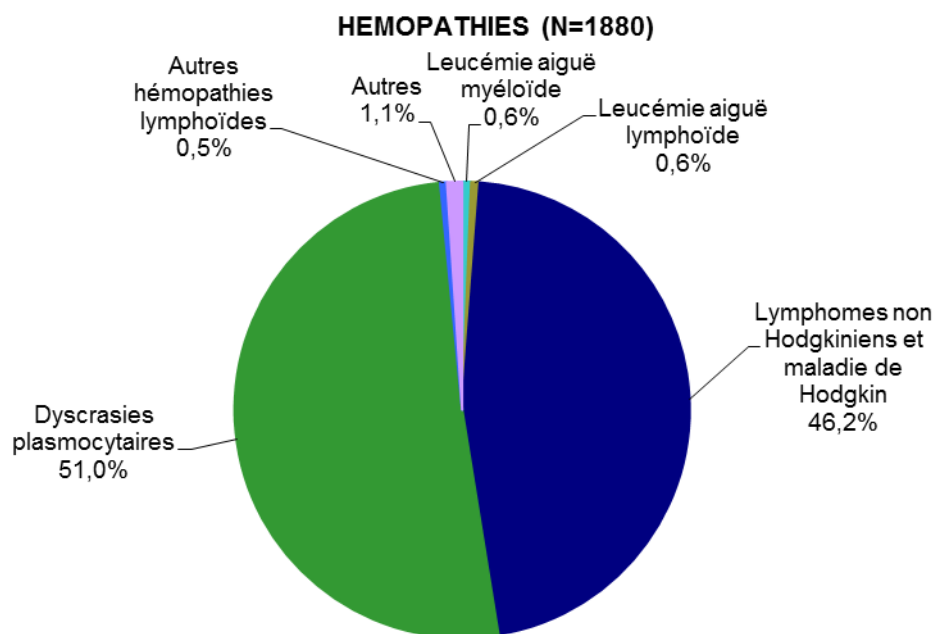


Figure 17: Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2013 (hémopathies). [15]

I-1 Myélome

Le myélome est la première indication de l'autogreffe dans les hémopathies et représente 42 % des indications de la procédure. L'autogreffe dans le myélome présente un avantage considérable par rapport à la chimiothérapie conventionnelle [90] mais ne permet pas d'obtenir une guérison. Dans l'étude de l'intergroupe français du myélome (IFM), Attal a montré, chez les patients de moins de 65 ans, qu'une autogreffe conditionnée par Melphalan 140 mg/m² associée à une irradiation corporelle totale (ICT) à 8 grays, comparée à une chimiothérapie conventionnelle, amélioré le taux de réponse (38 versus 14 %, $p < 0,001$), la survie globale à 5 ans (52 versus 12 %, $p = 0,03$) et la survie sans événement (EFS) à 5 ans (28 versus 10 %, $p = 0,01$) [90]. Pour améliorer ces résultats, l'IFM (140 mg/m² associée à une ICT à 8 grays) à une double autogreffe (première conditionnée par Melphalan seul à 140 mg/m² et une seconde, 8 à 10 semaine après, conditionnée par Melphalan 140 mg/m² et ICT à 8 grays). Avec un suivi médian de six ans, les probabilités de survie et de survie sans événement (EFS) sont respectivement de 21 et 10 % dans le groupe de référence, de 42 et 20 % dans le groupe double greffe ($p = 0,01$ en survie et $p = 0,03$ en EFS). Le bénéfice de cette seconde greffe est surtout franc pour les patients qui n'ont pas eu une très bonne réponse partielle dans les trois mois suivant la première greffe, la probabilité de survie à 7 ans étant alors de 43 versus 11% après une seule greffe ($p < 0,0001$) [91]. Une étude du même groupe a démontré qu'un conditionnement par Melphalan seul à 200 mg/m² fournit de meilleurs résultats que l'association Melphalan-ICT. Ainsi, à l'heure actuelle, les patients de moins de 65 ans, porteurs d'un myélome de mauvais pronostic (stade III, présence d'une délétion 13q, β 2microglobulinémie augmentée) reçoivent une autogreffe conditionnée par Melphalan 200 et une seconde si la réponse après la première est jugée inférieure à 90 %

I-2 Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Ils représentent 38 % des autogreffes en Europe. Le conditionnement le mieux connu et le plus généralement utilisé est une polychimiothérapie appelée BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan). Il n'y a pas d'indication de traitement ex vivo en dehors d'essai randomisé. La place d'une radiothérapie complémentaire reste à évaluer, de même que l'association à des anticorps monoclonaux, radio marqués ou non [92].

I-2-1 LNH de haut grade en rechute

Depuis l'étude PARMA [93], laquelle excluait les rechutes réfractaires, l'autogreffe de CSH constitue le traitement de référence des LNH agressifs en rechute chimiosensible. A 5 ans, la survie sans événement atteint 46 contre 12 % pour la chimiothérapie conventionnelle ($p = 0,001$), la survie globale 53 contre 32 % ($p = 0,038$). L'étude du groupe français GELA a démontré par ailleurs intérêt d'une chimiothérapie de rattrapage avant l'intensification, les patients greffés d'emblée ayant une survie sans événement de 21% à 2 ans contre 38 % pour ceux qui ont bénéficié d'une chimiothérapie préalable ($p = 0,01$) [94]. Des études s'intéressent actuellement à l'intérêt du Rituximab lors du traitement de rattrapage et lors de la greffe.

I-2-2 LNH de haut grade en première ligne

La place de l'intensification thérapeutique en première ligne dans les LNH de haut grade fait encore l'objet d'un débat contradictoire. Une étude récente [95] montre, chez les patients dont l'index pronostic international était inférieur ou égal à 2, un bénéfice de l'autogreffe comparée à une chimiothérapie

conventionnelle, sur l'EFS à 5 ans (55 versus 37 %, $p = 0,037$) mais pas sur la survie globale. En revanche, chez les patients atteints d'un LNH de mauvais pronostic ($IPI > 2$), les différences sont plus flagrantes : EFS à 56 versus 28 % ($p = 0,003$) et survie globale à 74 versus 44 % ($p = 0,001$). Ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres études randomisées [96]. Actuellement, l'autogreffe ne semble devoir être envisagée, dans les LNH de haut grade de mauvais pronostic, qu'au sein de protocoles randomisés, comparant notamment chimiothérapie conventionnelle avec immunothérapie anti-CD20 et autogreffe.

I-2-2-1 LNH folliculaires en rechute

Au fur et à mesure de l'évolution des LNH folliculaires, les traitements conventionnels obtiennent des remissions à la fois moins fréquentes et plus courtes. La littérature préconisant l'autogreffe chez des patients réfractaires ou en rechute est abondante [97]. Elle repose cependant sur des études historiques et non contrôlées. A ce stade de la maladie, les facteurs susceptibles d'influencer l'interprétation sont multiples. Parmi eux, le relai d'une purge efficace des cellules bcl2 positives évaluées en PCR a été très remarqué : dans un essai cette purge a été possible chez 48 patients (42 %) lesquels ont bénéficié d'une période sans rechute à 8 ans de 83 versus 19 % ($p < 0,001$) [98]. En seconde rechute chimiosensible, le bénéfice est démontré, y compris après transformation histologique, laquelle constitue un critère classique de mauvais pronostic.

I-2-2-2 LNH folliculaire en première ligne

Différentes études, de schémas pourtant analogues, attribuent souvent mais pas toujours [99] un bénéfice en terme de durée de réponse et/ou de survie à l'autogreffe dans cette situation. En France, deux essais randomisés ont comparé

un traitement conventionnel par CHOP Interféron à une autogreffe relativement précoce, soit purgée (GOELAMS) soit non purgée (GELA). Dans l'essai GELA, les patients en rémission complète à 6 mois ont un avantage significatif en terme de survie sans maladie à 7 ans (62 versus 44 %, $p = 0,01$). Dans l'essai GOELAMS, la survie sans progression atteint 61% dans le bras autogreffe contre 27 % dans le bras conventionnel, sans bénéfice en termes de survie. Surtout, l'incidence cumulative de 8 % de myelodysplasies pose problème. Ainsi, l'autogreffe peut constituer un élément de l'arsenal thérapeutique en première ligne chez les patients de moins de 65 ans atteints de lymphomes folliculaires, lorsqu'ils ont de nombreux facteurs de mauvais pronostic au diagnostic. Mais la preuve de sa supériorité en termes de survie n'est pas démontrée. Cette indication est réévaluée avec l'utilisation du Rituximab en induction et en entretien.

I-3 Lymphome hodgkinien (LH)

Des autogreffes sont réalisées dans cette indication depuis le milieu des années 80 dans trois grandes indications : maladies réfractaires, en rechute ou, plus rarement pour des maladies ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic. Les conditionnements, variables, utilisent la encore du B EAM ou du CBV (Cyclophosphamide, Carmustine, Etoposide).

I-3-1 Patients réfractaires ou en rechute

La SFGM-TC a rapporté une probabilité à 5 ans de survie globale de 35 %, avec une EFS de 25 % chez 86 patients : 91% d'entre eux étaient en maladie progressive et 9 avaient une réponse partielle de courte durée. La réponse au traitement de rattrapage constituait le seul facteur pronostique avec un risque

relatif à 2.8 ($p = 0,017$) [100]. La littérature n'offre pour l'essentiel que de petites séries, qui laissent espérer une survie sans progression à 5 ans aux alentours de 30 % chez les patients réfractaires [101]. Dans les deux situations, un plateau s'ébauche, laissant espérer une guérison des patients. Une étude européenne a comparé, chez 161 patients en rechute sensible à une chimiothérapie par Dexaméthasone-B EAM, une consolidation par deux cycles supplémentaires à une autogreffe conditionnée par BEAM. Avec un suivi médian de 39 mois, l'intervalle sans rechute à 3 ans est meilleur après autogreffe (55 versus 34 %, $p = 0,019$) indépendamment de la durée de la première réponse. Cet avantage n'est pas retrouvé en survie.

I-3-2 En première ligne

Actuellement il ne semble plus exister d'indication en première ligne. Une étude randomisée européenne [102] n'a pas montré d'avantage, en terme d'EFS et de survie, d'une intensification avec autogreffe à une chimiothérapie standard.

I-4 Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

De nombreuses études sont désormais disponibles. Lorsqu'on la compare à la chimiothérapie, l'autogreffe de CSH amélioré la survie sans maladie (DFS) dans deux essais mais pas dans deux autres [103]. Le bénéfice ne se traduit pas en termes de survie, il provient d'une diminution du taux de rechutes, même si celui-ci demeure beaucoup plus élevé que celui des allogreffes. L'autogreffe souffre de réels problèmes de faisabilité : 50 à 80 % seulement des patients reçoivent la procédure théoriquement prévue du fait soit d'un taux élevé de rechutes précoces soit d'un échec de recueil du greffon. Malgré l'absence d'avantage statistique en survie, il faut retenir que l'autogreffe en seconde rémission complète a pu offrir, chez des malades en rechute ou réfractaires, 20 à 50 % de survie sans rechute à trois ans [104].

I-5 Leucémies aigues lymphoblastiques (LAL)

Le bénéfice de l'autogreffe dans les LAL de l'adulte en première rémission complète demeure très controversé [105]. Les taux de survie sans maladie et de rechute, rapportés dans les rares études randomisées disponibles, s'étagent, à trois ans, respectivement de 28 à 40 %, et de 55 à 60 %. La volonté de réaliser cette autogreffe très précocement, dans les trois ou quatre mois suivant le diagnostic et après une consolidation peu intensive [106] n'a pas permis d'amélioration significative. Dans cette indication, les procédures de purge médullaire se sont souvent révélées décevantes [107], et il n'existe pas d'étude randomisée. Ces résultats apparaissent globalement décevants. Il convient toutefois de retenir la notion de remissions complètes durables dans les LAL Ph I lorsque le signal moléculaire de la maladie avait disparu du greffon réinjecté. Ainsi, alors que les études actuelles privilégient surtout l'allogreffe et les thérapies ciblées, l'intérêt éventuel d'un greffon autologue dépourvu de la maladie résiduelle dans la LAL de l'adulte n'a pas encore été correctement évalué.

I-6 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La définition de nouveaux facteurs de mauvais pronostic (la positivité du marqueur membranaire CD38, l'expression de ZAP70, l'absence de mutation de la partie variable des chaînes lourdes d'immunoglobulines et l'existence de délétions 11 q22-23 et 17p) et l'utilisation de nouvelles thérapies comme la Fludarabine, l'Alemtuzumab ou les allogreffes à conditionnement atténué rendent l'indication d'autogreffe beaucoup plus complexe. Une étude prospective non randomisée [108] a montré que l'autogreffe en première ligne

après cytoréduction par Fludarabine permet des taux de rémission complète de 69 % et une médiane de survie à 5 ans de 77 % mais le nombre de rechutes, notamment moléculaires, semble élevé. Ces résultats seraient confirmés par l'étude LLC-98 non encore publiée. Actuellement, l'autogreffe ne semble donc pas être le traitement des LLC en dehors de protocoles d'étude.

I-7 Syndromes myélodysplasiques (SMD)

Dans les SMD de haut risque, l'autogreffe semble donner des résultats comparables à ceux de l'allogreffe [109] avec une médiane de survie à 3 ans de 30 % et une DFS à 3 ans de 24 % mais le suivi est trop court pour confirmer ces résultats. L'autogreffe n'est actuellement proposée que chez les jeunes patients, sans donneur HLA compatible.

I-8 Amylose

C'est la possibilité de réduire la durée de la période de réanimation hématologique par l'utilisation de CSP qui a conduit Moreau et collaborateurs à proposer l'autogreffe dans les amyloses systémiques [110]. Malgré des résultats intéressants, la procédure demeure grevée d'une forte morbidité et d'une mortalité qui peut atteindre 50 %. Une meilleure sélection des patients ramène cette toxicité à 15-25 % [111]. Une enquête cas contre contrôlé publiée en mai 2004 suggère un bénéfice de l'autogreffe. Soixante-trois patients autogreffes sont ainsi comparées à des patients qui reçoivent le traitement conventionnel. La survie à 1, 2 et 4 ans atteint respectivement 89, 81 et 71% pour le groupe autogreffe (dont la médiane de survie n'est pas atteinte) contre 71, 55 et 44 % après traitement conventionnel (médiane à 3 ans). Ces résultats sont obtenus malgré une mortalité globale de la procédure de 13 % [112]. Un essai randomisé

de l'IFM (abstract) montre que le traitement conventionnel par Melphalan et Dexamethasone, comparé à l'autogreffe augmente la survie de médiane (56 versus 22 mois, $p < 0.05$) diminue la mortalité liée à la procédure (2 versus 24 %) sans diminuer le taux de réponse. Dans cette indication, l'autogreffe doit ainsi être proposée à des patients soigneusement évalués.

I-9 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

L'autogreffe n'est quasiment plus utilisée dans la LMC. En Europe, 6 autogreffes ont été réalisées en 2002 et 2003 en phase chronique, 16 autogreffes en 2003 en phase avancée [113]. Plus de 300 greffes avaient été réalisées dans les mêmes indications en 1998. À l'ère de l'imatinib, l'autogreffe ne semble plus devoir être proposée dans la LMC mais sa place mérite certainement d'être évaluée dans certaines situations extrêmement particulières

II-INDICATION MALADIES AUTO-IMMUNES :

II-1-Généralité

Le traitement des maladies auto-immunes (MAI) (5–8 % de la population), repose sur l'utilisation de différents types de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (notamment les différents types de biothérapies), seuls ou en association, selon des schémas standardisés dits de référence. Leur utilisation prolongée est associée à une morbidité et une mortalité élevée en raison :

- de l'évolutivité à court terme de la MAI, lorsqu'elle est réfractaire aux traitements de référence
- des complications (infectieuses, néoplasiques, vasculaires et métaboliques) induites par l'utilisation de la corticothérapie et des autres médicaments immunosuppresseurs et immuno-modulateurs.

Dans ce contexte, l'intensification thérapeutique avec l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH), développée depuis 15 ans pour des formes sévères de MAI constitue une alternative thérapeutique aujourd'hui validée avec un niveau de preuve de III pour les formes sévères de sclérodémie systémique (SSc), sclérose en plaques (SEP), lupus érythémateux systémique (LED), maladie de Crohn (MC) selon la gradation de l'EBMT pour des indications ciblées[12]. En l'absence de niveau de preuve suffisamment établi, l'auto-CSH doit être envisagée pour différentes MAI au même titre que d'autres alternatives en cas de résistance aux traitements classiques. La procédure doit alors être réalisée dans le cadre d'essais cliniques ou à visée compassionnelle. Le principe thérapeutique de l'auto-CSH repose sur l'immunosuppression

intensive obtenue par le conditionnement. Les différentes procédures utilisées (nature et dose de chimiothérapies, sérum antilymphocytaire, anticorps monoclonaux ou sélection des CSH réinjectées) sont susceptibles de modifier les résultats cliniques, d'où la nécessité d'homogénéiser les pratiques. L'analyse de la reconstitution immunologique après auto-CSH a montré la possibilité d'une « remise à zéro » de la réponse immune et l'induction d'une tolérance de novo lors de la période de reconstitution immunologique, via la réémergence de cellules T et B régulatrices. L'expérience française acquise dans le cadre des différents essais cliniques nationaux de phase I–II (n = 22 patients) ou européens de phase III (n = 32) ou hors essais (n = 82) a conduit les experts du groupe de travail sur les maladies auto-immunes et la thérapie cellulaire (MATHEC) de la SFGM-TC, en association avec des spécialistes de chaque type de MAI dans le cadre de la filière FIA²R, à définir avec le soutien méthodologique de l'Agence de biomédecine et en application du Plan national maladies rares (PNMR II, 2011–2014) les indications et des protocoles de soins dits de référence pour la prise en charge de ces patients. L'indication de greffe est évaluée lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale selon le mode le « Cancer Rare ».

A la différence des patients greffés pour hémopathies malignes chez qui la masse tumorale domine le pronostic, les nombreuses Co-morbidités induites par la MAI et ses atteintes viscérales multiples ainsi que les traitements immunosuppresseurs préalables influencent la décision thérapeutique. Compte tenu de la spécificité des patients.

II-2 Recommandations des types de MAI

Le Tableau résume les MAI pouvant bénéficier d'auto-CSH et le niveau de preuve concernant la procédure. (**Tableau 1**)

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
Diabète type I	D	III
MCR II	D	III

Tableau 1 Indications De l'autogreffe de CSH dans les maladies auto-immunes (MAI), recommandation de l'EBMT [13].

-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 bénéfice/risque.

D : en développement.

II-3 Maladies auto-immunes :

II-3-1 Sclérodermie systémique (SSc)

- âge entre 18 et 65 ans ; certaines indications pédiatriques, notamment chez l'adolescent, peuvent être discutées comme options thérapeutiques par un panel d'experts.
- SSc diffuse ou limitée avec une durée de la maladie depuis les premiers signes d'atteinte cutanée qui sont déterminées par le test : le score de Rodnan modifiée (mss), qu'il s'agit d'un score cutané non invasif, facile à réaliser, validé comme marqueur pronostique par plusieurs études [114]

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Mains	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Avant-bras	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Bras	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Cuisses	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Jambes	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Pieds	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Face	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Face antérieure du thorax	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Abdomen	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 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 18 : fiche de test de Rodnan modifiée [114]

- ≤ 2 ans avec un score de Rodnan modifiée (mss) ≥ 20 associée à une atteinte du tronc avec VS > 25 mm/1re heure ou Hb < 11 g/ dl, non expliquée par d'autres causes que évolutivité de la maladie.
- ≤ 4 ans avec un (mRSS) ≥ 15 associée à une atteinte viscérale significative (ou sévère) ou s'aggravant de manière significative depuis plus de 6 mois et définie comme suit par soit [115] :
 - atteinte pulmonaire : Dlco et/ou FVC ≤ 80 % (de la valeur théorique) et atteinte interstitielle pulmonaire (radiographie pulmonaire ou scanner pulmonaire ou lavage broncho-alvéolaire).
 - atteinte rénale : hypertension artérielle, anomalies urinaires persistantes (protéinurie, hématurie, cylindres), anémie hémolytique microangiopathique, insuffisance rénale de novo, toute cause non liée à la SSc ayant été éliminée.
 - atteinte cardiaque : troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires (épisodes récidivants de fibrillation ou flutter auriculaires, de tachycardie atriale paroxystique, de tachycardie auriculaire ou ventriculaire), bloc du 2^{me} ou 3^{me} degré, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive régressive.
- ≤ 4 ans avec un mRSS < 14 (atteinte cutanée limitée) en cas d'atteinte pulmonaire coexistant [116].

II-3-2 Sclérose en plaques (SEP)

-patient âge de 18 à 55 ans, avec score Extended Disability Scoring Scale (EDSS) compris entre 2,5 et 6 (**tableau 2**), présentant une SEP évoluant depuis moins de 10 ans [117].

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 ambulateur (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 ambulateur ; 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 à 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.

5.0	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.
5.5	Peut marcher 100m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
6.0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20m sans s'arrêter.
7.0	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.
7.5	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.
8.0	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.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10	Décès lié à la SEP

Tableau 2 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) [118]

Le test d'EDSS est un système de cotation qui permet aux neurologues d'évaluer l'état et l'évolution des patients atteints de sclérose en plaques

-forme rémittente ou forme secondairement progressive, avec détérioration clinique rapide au cours des 2 dernières années (aggravation de 1 point du score EDSS pour les formes rémittentes si évaluation initiale < 5 , ou aggravation de 0,5 point pour les formes rémittentes et secondairement progressives si score initial > 5) et radiologique (IRM cérébrale ou médullaire) malgré l'utilisation d'au moins une ligne de traitement immunosuppresseur ou immun modulateur.

-forme rémittente ayant présenté une rechute clinique et une aggravation du score EDSS (aggravation de 1 point du score EDSS si évaluation initiale < 5 ou de 0,5 si évaluation initiale $\geq 5,0$), ou plus de 2 rechutes cliniques sans aggravation du score EDSS en moins d'un an et présentant des signes d'activité à l'IRM cérébrale ou médullaire.

-forme secondairement progressive avec aggravation du score EDSS et présentant une évolution clinique (une rechute) et une évolution radiologique (apparition d'au moins 2 nouvelles lésions de plus de 3 mm à l'IRM en séquence T2 ou apparition d'une lésion rehaussée par le gadolinium).

-SEP aigue (type Marburg) développant un handicap important dans l'année écoulée.

- en dehors du type Marburg, les patients ayant perdu l'usage de la marche (EDSS $> 6,5$) doivent être exclus d'une procédure d'autogreffe [119].

II-3-3 Maladie de Crohn (MC)

-Patient âgé de 18 à 50 ans présentant une MC active avec Crohn's Diseases Activity Index (CDAI) > 250, qui est un Outil de recherche utilisé pour quantifier les symptômes des patients atteints de la maladie de Crohn. Cela est d'une grande utilité dans les études de recherche sur les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Crohn, il comprend :

- Les critères biologiques
 - La mesure de la CRP ultrasensible est bien corrélée à l'activité de la maladie
 - La calprotectine fécale présente également une valeur prédictive positive très élevée (> 90 %) pour l'activité endoscopique de la maladie
- L'endoscopie permet d'évaluer l'étendue des lésions et la gravité des lésions. Elle peut montrer aussi les limites de l'évaluation clinique par la persistance, parfois, de lésions endoscopiques en cas de rémission clinique.
- Les techniques radiologiques (scanner, IRM, échographie) sont complémentaires pour définir l'extension, le site et la gravité de la maladie. Un index de gravité radiologique (IRM) est en cours de définition afin de l'intégrer dans l'évaluation générale de l'activité. [120]

Cette indice associée à au moins 2 des 3 critères suivants : CRP élevée, maladie active endoscopiquement et confirmée histologiquement, atteinte du grêle à l'entéroscanner ou entéro-IRM [121] :

-MC évolutive après au moins 3 lignes successives de traitements immunosuppresseurs (azathioprine, methotrexate et traitement anti-TNF) en association à une corticothérapie et en l'absence d'inclusion possible dans un essai thérapeutique

-en l'absence d'indication chirurgicale, ou lorsque la chirurgie est à risque de syndrome du grêle court, ou elle est refusée par le patient.

-MC avec atteinte colique réfractaire et lésions périnatales (prouvées par une IRM périnatale et examen chirurgical sous anesthésie générale) lorsqu'une colectomie avec stomie définitive n'est pas envisageable ou refusée par le patient ;

-Les indications pédiatriques (patients exclus des essais thérapeutiques) doivent être discutées par un panel d'expert [122].

II-3-4 Lupus érythémateux systémique (LED).

LED fait d'activité selon le score de BILAG, qui est une évaluation de 86 questions d'organe fondée sur le principe de l'intention du médecin de traiter. Dans chaque système d'organes, les manifestations multiples et les tests de laboratoire sont combinés en une seule partition pour cet organe. Les scores obtenus pour chaque organe peuvent être de A à E, où A est une maladie très active, B est une activité modérée, C est une maladie stable légère, D est une activité résolue et E indique que l'organe n'a jamais été impliqué. Il y a huit titres généraux; Général, Bouche et Peau, Neurologique, Articulations et Muscles, Cardiovasculaire et Pulmonaire, Inflammation des Vaisseaux sanguins (Vasculite), Rein, et Sang. [123]

Cette score associe avec au moins une atteinte viscérale documentée ou réfractaire :

-atteinte rénale selon le critère de lupus rénal A de BILAG, et une clairance de la créatinine $> 30 \text{ ml/min/m}^2$, non expliquée par d'autres causes avec une biopsie rénale de moins de 6 mois montrant une atteinte de classe III ou IV de l'OMS.

- toute autre atteinte viscérale liée au LED avec un score d'activité BILAG A soit atteinte neurologique, atteinte cardiovasculaire, pulmonaire ou autres vascularités de catégorie A, excepte une vascularité mésentérique.

-cytopénies auto-immunes (anémie hémolytique et/ou thrombopénie) définies par une catégorie A de BILAG et confirmées par biopsie osteomedullaire.

-après 6 mois au moins du traitement standard : cyclophosphamide selon le protocole NIH ou Euro lupus, mycophénolate mofetyl ou anti-CD20 (rituximab) avec corticaux-dépendance. [124]

II-3-5 Autres indications

L'indication d'une auto-CSH dans d'autres MAI (polyarthrite rhumatoïde, cytopénies auto-immunes, arthrite chronique juvénile et autres maladies inflammatoires neurologiques dont les poly neuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes et les neuropathies optiques démyélinisantes) pour lesquelles le niveau de preuve d'efficacité de la procédure relève de l'option clinique doivent faire l'objet d'une discussion au cas par cas et d'une validation après consensus d'experts multidisciplinaires au sein de la RCP nationale MATHEC.

II-4 Bilan avant-greffe :

Il a pour but d'évaluer la sévérité de la MAI et son retentissement viscéral et de détecter les contre-indications relatives (transitoires : infections, métaboliques) ou absolues (néoplasies, infections virales) à la procédure. Tous les examens et l'évaluation doivent dater de moins de 3 mois avant la date prévue d'intensification thérapeutique. Il comprend pour tous les patients une :

- évaluation cardio-pulmonaire : radiographie pulmonaire, ECG et si anomalies cliniques/électriques Holter sur 24 heures, échographie cardiaque avec mesure PAP, Vit, FEVG, PAP $\pm$ IRM cardiaque (SSc, SEP, LED), EFR + Dlco, + test de Marche.
- évaluation digestive et métabolique : bilan nutritionnel (électrophorèse des protides, albumine, pré-albumine, glycémie, hémoglobine glyquée) bilan hépatique, fonction rénale ;
 - évaluation infectieuse : pour tous les patients : sérologie VIH1 et 2, HTLV, HCV, HBV, CMV, HSV, EBV, VZV, toxoplasmose, aspergillose, rubéole, syphilis,
 - si sérologie virale positive, compléter le bilan par une PCR virale.
- panoramique dentaire et consultation stomatologique de moins de 3 mois ; consultation gynécologique avec échographie pelvienne et mammographie de moins d'un an chez les femmes, dosage PSA/PSA libre et toucher rectal chez l'homme.
- si MC : rechercher les infections CMV/EBV sur les biopsies digestives et rechercher la présence de toxines de clostridium dans les selles. [12]

II-5 Suivi des patients en post-greffe pour MAI

II-5-1 Modalités

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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
serologique, Plasmathèque, DNAthèque	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 + Dlco	X		X				X	X	X	X	X	X
TDM pulmonaire	X		X				X	X		X		X
Osteodensitometrie	X			X		X		X				X
Consultation diététicienne												

Tableau 3 : les examens de suivi des patients autogreffés pendant 5 ans [12]

-un suivi systématique et codifié en centre expert par des consultations mixtes en un site unique, garantissant l'accès aux spécialistes de la MAI traitée et aux hématologues du centre de greffe est nécessaire afin d'évaluer la réponse au traitement et de dépister tôt des complications éventuelles (**Tableau 3**):

- selon un schéma codifié tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis tous les ans jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans,
- chaque consultation permet l'évaluation clinique et biologique avec prélèvement sur le site pour bio banque,
- recueil des données clinique et biologique de suivi de la MAI et de la greffe et transfert des données au registre de suivi des greffes pour MAI au sein de la SFGM-TC et de l'EBMT. [13]

II-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 CSH 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^{re} 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 [13].

II-5-3 Recommandations

- PCR de CMV et EBV : bimensuelle pendant 2 mois, puis au 3e mois, puis tous les 3 mois pendant deux ans, puis annuelle après autogreffe ;
- prophylaxie anti-VZV et HSV par valaciclovir 500 mg /2/jour pendant 1 an.
- antibioprophylaxie par amoxicilline 500 mg /2/j pendant 1 an.
- prophylaxie du pneumocystis par sulfaméthoxazole/trimétho-prime fort 1 comprimé X 3/semaine ou faible quotidien (aérosols de pentacarinat ou atovaquone si allergie au sulfamide-thrimethroprime) pour une durée minimale de 6 mois.
- immunisation par des vaccins inactifs selon les recommandations vaccinales post-greffe : pneumocoque tous les 5 ans et grippe annuelle ; tout vaccin vivant atténue (fièvre jaune et typhoïde notamment) et BCG thérapie sont formellement contre-indiqués ;
- traitement prophylactique des infections par hépatite B (ente-cavir chez les patients porteurs chroniques du HBV).
- en cas de réactivation EBV (PC EBV > 5 log à 2 examens confirmés avec ou sans symptôme clinique), un traitement préemptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local et l'évolution de la charge virale, montrée de manière rapprochée. (PCR EBV toutes les semaines initialement, puis au moins tous les 15 jours pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant un an) sera prescrit :

- -en cas d'infection fongique, un traitement antifongique adapté est à instaurer selon les protocoles locaux.
- -suivi de la reconstitution immunologique (taux de gammaglobulines) et des sous-populations lymphocytaire T/B/NK à 3, 6, 12, 18 et 24 mois puis de manière annuelle. [12,13]

II-5-4 Suivi spécifique et évaluation fonctionnelle de la MAI

Pour chacune des MAI traitées, il est indispensable à chaque consultation de suivi de recueillir l'ensemble des données cliniques minimales qui permettront d'évaluer la réponse au traitement et de transmettre ces données au registre de la SFGM et de l'EBMT selon les données requises pour remplir le MED A et le MED B. En résumé, nous recommandons :

- en sus des données générales standards cliniques (poids, pression artérielle, fréquence cardiaque) et biologiques (hémogramme et réticulocytes, sous-populations lymphocytaires, urée, créatininémie, protéinurie des 24 heures, examen cytobactériologique des urines-ECBU) ;

- d'effectuer lors de chaque consultation à M0, M3, M6, M12, M18, M24 mois post-greffe puis de manière réannuelle jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans le recueil des outils indispensables d'analyse de la réponse au traitement.

- SEP : mesure de la performance status, de l'EDSS, résultats IRM, échographie cardiaque.

-SSc : mesure de la performance status, Self Health Assessment Questionnaire (SHAQ : 1–3), score de Rodnan modifié, test de marche, EFR + Dlco, échographie cardiaque (mesure PAP, VIT et FEVG $\pm$), scanner thoracique, AC anti-ADN, AC anti-SCL70, anti-RNP.

-LED : mesure de la performance status, SLEDAI, BILAG, échographie cardiaque (incluant mesure PAP, VIT et FEVG $\pm$) mesure PAP, VIT et FEVG, $\pm$ EFR + Dlco, fonction rénale, AC anti-ADN, C3, C4, CH50, test de Farr, protéinurie des 24 h, ECBU.

-MC : mesure performance status, CDAI, échographie cardiaque, $\pm$ EFR + Dlco, fonction rénale, albumine' mie, électrophorèse des protides, CRP. [12,13]

III-INDICATION D'AUTOGREFFE AU MAROC

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre juin 2004 et mars 2009, portant sur 87 patients traités pour hémopathies malignes dans le service d'oncohématologie de l'hôpital 20 août du CHU Ibn Rochd de Casablanca et dans des cliniques privées de Casablanca et Rabat (Maroc). Les CSP ont été prélevées par aphérèse à l'unité d'hémaphérèse du CRTS de Casablanca sur des séparateurs de cellules de type CS 3000 Plus ou Cobe Spectra. Cette étude a porté sur 87 patients dont 49 hommes (56 %), 31 femmes (36 %) et sept enfants (8 %). L'âge moyen des patients greffés est de 35 ans (dix à 69 ans) : il s'agit de 49 myélomes multiples, 24 lymphomes Hodgkin, 13 lymphomes malins non Hodgkinien et un rhabdomyosarcome. Pour les enfants, l'âge moyen est de 14 ans (dix à 16 ans) : il s'agit de six patients atteints de la maladie de Hodgkin et d'un rhabdomyosarcome.

Pour l'autogreffe au CHU de Casablanca et aux cliniques privées, les patients ont été hospitalisés dans des chambres individuelles à pression positive, dans une unité spécifiée pour cette activité exclusivement. Les complications à court et à long termes ont pu être analysées chez 72 patients (**Tableau 4**).

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

Tableau 4 : complication post autogreffe.

La fièvre a été retrouvée chez tous les patients, la mucite chez 52 patients (72 %), la diarrhée dans 36 cas (50 %), l'herpès labial dans sept cas (10 %), l'infection urinaire dans trois cas (4 %) et l'infection respiratoire dans quatre cas (5,5 %). Un décès aigu dans un tableau de sepsis ou de détresse respiratoire est survenu dans quatre cas (5,5 %). Six malades âgés de 40 à 71 ans atteints d'un myélome multiple et un malade de 22 ans ayant une maladie de Hodgkin ont rechuté. Les décès post-rechute ont eu lieu dans deux cas de myélome multiple âgés de 62 et de 71 ans et dans un cas de rhabdomyosarcome âgé de dix ans. [125,127]



Quatrième Partie :
Complication d'autogreffe des
cellules souche hématopoïétiques



I- COMPLICATION INFECTIEUSE :

I-1 Infections bactériennes.

La cholé stase liée à un sepsis n'est pas rare dans les semaines suivant la greffe. Ce trouble correspond à la conséquence hépatique, d'endotoxines bactériennes, directement ou via des cytokines [128]. Le diagnostic doit être évoqué en cas d'élévation modérée de la bilirubine chez un patient fébrile. Les lésions histologiques sont habituellement minimales mais dans les cas de sepsis prolongés on retrouve une dilatation et une stase des canalicules biliaires. Cette entité est souvent concomitante d'une maladie de greffon contre l'hôte. Un traitement antibiotique adapté permet souvent l'amélioration de la cholé stase liée au sepsis.

I-2 Infections virales

I-2-1 Herpes simplex virus (HSV)

L'incidence des hépatites à HSV est faible en raison d'une prophylaxie primaire par acyclovir chez les patients greffés; cependant des cas d'hépatites fulminantes à HSV2 sont décrits même sous prophylaxie. L'hépatite à HSV se manifeste par un syndrome fébrile et des douleurs abdominales associées à des lésions herpétiques cutanées muqueuses qui peuvent cependant manquer [129]. L'élévation rapide des transaminases s'associe progressivement à un ictère et à des troubles de la coagulation. L'imagerie hépatique montre des abcès non spécifiques et la biopsie hépatique retrouve des foyers de nécrose parenchymateuse entourés d'hépatocytes contenant des inclusions nucléaires légèrement basophiles.

Le diagnostic de certitude fera appel à l'immune histochimie et l'étude par hybridation in situ (FISH) [130]. Un traitement rapide par acyclovir à fortes doses doit être entrepris avant d'avoir le résultat de la biopsie. En l'absence de traitement l'évolution est fatale.

I-2-2 Virus du zona et de la varicelle (VZV).

Les infections à VZV sont fréquentes et peuvent survenir dans les 18 mois suivant la greffe notamment en cas de prolongation du traitement immunosuppresseur en raison d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique. L'atteinte peut correspondre à une hépatite sévère isolée ou associée à une extension poly viscérale [131]. La biopsie hépatique révèle une nécrose hépatocellulaire avec des cellules géantes multi nucléées comportant des inclusions nucléaires ; l'immune histochimie et le FISH confirment le diagnostic. La recherche du génome viral par PCR sur sang ou sur biopsie hépatique permet un diagnostic rapide. Le traitement par acyclovir à fortes doses jusqu'à résolution clinique doit débiter rapidement avant même la confirmation diagnostique.

I-2-3 Cytomégalovirus (CMV).

L'hépatite à CMV n'est pratiquement jamais isolée et s'inscrit dans le contexte d'une infection disséminée. Une entérite à CMV peut se compliquer d'une obstruction biliaire au niveau de l'ampoule de Vater. En général, l'antigénémie CMV est positive. La PCR sur matériel biopsique est peu contributive en raison de la dissémination de l'infection. Seule la biopsie hépatique avec FISH peut confirmer le diagnostic. La prise en charge thérapeutique étant celle de l'infection disséminée, par ganciclovir. En cas de résistance, le foscarnet est indiqué.

I-2-4 Virus d'herpes humaine HHV6 ou HHV8

La réactivation virale dans les six semaines après la greffe entraîne un tableau associant fièvre, rash, hépatite voire même encéphalite ou pneumopathie [132]. La prophylaxie par acyclovir est inefficace. Le Ganciclovir et le Foscarnet ont été utilisés avec succès dans quelques cas.

I-2-5 Adénovirus

Les infections à adénovirus sont particulièrement graves et sont responsables de pneumopathie interstitielle, d'entérocolite hémorragique, de myocardite, de cystite hémorragique, d'atteintes rénales, de méningo-encéphalites et d'hépatite fulminante. La nécrose hépatocellulaire entraîne une augmentation rapide des transaminases suivie par des troubles de la coagulation et une encéphalopathie. L'évolution peut être rapidement fatale. La biopsie hépatique réalisée de façon précoce et lue par un anatomopathologiste averti, devrait permettre un diagnostic de certitude. L'immunohistochimie et la culture virale sont essentielles pour l'identification du virus. En l'absence de biopsie, la recherche du virus doit être pratiquée sur plusieurs sites avant de confirmer le diagnostic : PCR sur prélèvement de sang total, culture et examen direct sur prélèvement de gorge, selles et urines. La prise en charge thérapeutique nécessite le recours au Cidofovir, dont la toxicité rénale peut être réduite par le Probenécid. La Ribavirine peut également être utilisée mais d'efficacité moindre notamment en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

I-2-6 Virus de l'hépatite B.

L'hépatite B peut survenir soit par réactivation d'une infection latente ou active avant greffe soit par infection de novo acquise en post-greffe ou transmise par le donneur. La pratique de sérologies systématiques avant la greffe chez le donneur et chez le receveur, la surveillance étroite des sujets à risque voire l'instauration d'un traitement prophylactique par lamivudine[133], rendent exceptionnelle la survenue d'une hépatite B non anticipée. En période post greffe immédiate, chez les patients très immunodéprimés la réplication virale peut être très importante sans cytolysse majeure réalisant un tableau de grande réplication virale intracellulaire dite hépatite cholé statique fibroses, responsable de graves dysfonctions hépatiques. Une exacerbation de la cytolysse est observée lors de la reconstitution immune et la diminution des immunosuppresseurs. La réalisation d'une biopsie hépatique est alors quasi-obligatoire.

I-2-7 Virus de l'hépatite C.

L'infection peut consister en une progression d'une hépatite antérieure à la greffe ou d'une infection acquise après la greffe, transmise possiblement par le greffon ou les multiples transfusions. Une augmentation de la cytolysse peut s'observer entre les jours j60 et j120.

I-3 Les infections fongiques.

Les candidoses constituent la cause la plus fréquente d'infections fongiques hépatiques. Néanmoins, depuis l'utilisation d'une prophylaxie par Fluconazole, l'incidence de cette affection est fortement réduite. La prévalence étudiée sur des autopsies a permis de retrouver 14 % d'infections chez les patients sans

prophylaxie contre 0 % chez les patients avec une prophylaxie [134]. Des infections à *Candida krusei* et *Torulopsis glabrata* sont cependant décrites. Le tableau clinicobiologique associe une fièvre, notamment persistante sous antibiothérapie ou récidivante à la sortie d'aplasie, une hépatomégalie sensible, une splénomégalie et une augmentation des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie.

L'imagerie hépatique retrouve des nodules et parfois une miliaire. Le traitement consiste en une antifongothérapie de type amphotéricine-B, caspofungine ou voriconazole seule ou en association. La reconstitution d'une granulopoïèse efficace est un facteur primordial dans la guérison. L'aspergillose hépatique est très rare et s'associe la plupart du temps avec une atteinte extra hépatique.

II. COMPLICATION HEPATIQUE

II-1 La maladie veino-occlusive du foie ou syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS)

II-1-1 Les mécanismes de constitution

Le terme classique de maladie veine-occlusive (MVO) a été initialement utilisé pour désigner un syndrome hépatique correspondant à un aspect histologique de fibrose obturant, par un mécanisme non thrombotique des veinules hépatiques après ingestion de certains toxiques. Il a par la suite été relié à un syndrome clinique associant hépatomégalie douloureuse, ictère et prise de poids survenant après un traitement myéloablatif. Il est désormais remplacé par le terme de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). En effet, l'atteinte initiale siège au niveau des sinusoides du foie plutôt qu'au niveau des veinules hépatiques.

Les cellules endothéliales des sinusoides, plus sensibles à la toxicité des conditionnements que les hépatocytes, s'altèrent avec une perte de leur fenêtrage. Des ouvertures apparaissent au sein de l'endothélium, entraînant une extravasation des hématies vers l'espace de Disse. Les débris cellulaires sont responsables de l'obstruction de la lumière des sinusoides [135]. Des mécanismes biochimiques de déplétion en glutathion au niveau des cellules endothéliales des sinusoides semblent également impliqués. Le mécanisme thrombotique jadis évoqué ne serait alors qu'un épiphénomène et l'atteinte parenchymateuse serait probablement liée à l'hypertension portale elle-même secondaire à l'obstruction des espaces sinusoides.

II-1-2 Les médicaments impliqués.

Le médicament le plus impliqué est le cyclophosphamide, c'est un médicament immunosuppresseur introduit dans certain traitement des maladies auto-immunes.

Il est utilisé aujourd'hui pour le traitement des formes graves de sclérodémie systémique (Ssc), son métabolisme est très variable selon les patients. Il produit en excès de métabolites toxiques (notamment l'acroléine) favoriserait le développement de SOS. Certains auteurs incriminent également le busulfan qui pourrait être impliqué en agissant sur le métabolisme du cyclophosphamide auquel il est parfois associé. L'ICT est toxique en agissant en synergie avec le cyclophosphamide [136].

II-1-3 Les symptômes.

Les symptômes débutent classiquement dans les deux premières semaines après la réinjection mais peuvent être plus tardifs notamment en cas d'utilisation du busulfan [137].

La triade clinique associe une hyper bilirubinémie, une rétention hydro sodée responsable d'une prise de poids rapide (supérieure à 5 %) et une hépatomégalie douloureuse.

D'autres symptômes peuvent être observés tels que l'ascite, l'inefficacité transfusionnelle des plaquettes et à un stade plus avancé une encéphalopathie. Une élévation des transaminases est habituelle mais un taux très élevé serait de mauvais pronostic.

II-1-4 Les données radiologiques.

Bien que les modifications morphologiques retrouvées par l'imagerie soient tardives et non spécifiques, l'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique permettent d'éliminer certains diagnostics différentiels et confirment l'hépatomégalie, l'ascite, voire une splénomégalie, signes indirects du SOS [138].

L'échographie couplée au doppler des vaisseaux hépatiques peut en outre retrouver certains arguments en faveur d'un SOS : épaississement de la paroi de la vésicule biliaire, visualisation de la veine para ombilicale, augmentation du diamètre de la veine porte, thrombose porte, ralentissement ou inversion du flux portal, indice de congestion augmenté et augmentation de l'indice de résistance au flux artériel hépatique [139].

II-1-5 La biopsie hépatique.

La biopsie hépatique, seul outil diagnostique de certitude, peut être réalisée par voie transcutanée.

En cas de troubles de l'hémostase la voie transjugulaire doit être préférée. Outre l'obtention d'une biopsie avec un moine de risque hémorragique, cette dernière technique permet en effet une mesure de la pression veineuse des veines sus-hépatiques (fortement spécifique d'un SOS si elle est supérieure à 10 mm Hg) [140]. Les premières modifications histologiques surviennent six à huit jours après le début du conditionnement. L'importance des lésions des cellules sinusoïdales et des hépatocytes périveinulaires est un facteur pronostique. L'obstruction capillaire et l'élévation de la pression sinusoïdale, l'ischémie et la fragmentation des cordons d'hépatocytes sont à l'origine d'un détachement de

blocs d'hépatocytes qui peuvent soit refluer dans le système porte soit embolies des veines centrales [141]. Deux semaines après le début des symptômes, des dépôts de matrice extracellulaire s'observent dans les sinusoides et les espaces sous endothéliaux.

Dans les stades plus tardifs au-delà de 50 jours, une collagénisation extensive des sinusoides et des veinules apparaît.

II-1-6 L'évolution.

Dans la majorité des cas les symptômes régressent en deux à trois semaines sous traitement symptomatique.

Ailleurs, l'évolution peut se faire vers une défaillance multi viscérale.

Les atteintes les plus fréquentes sont rénale (syndrome hépatorénal) et pulmonaire (maladie veino-occlusive pulmonaire, pneumopathie interstitielle et hémorragie). Il peut également survenir des hémorragies digestives et une insuffisance cardiaque [142]. Il n'existe pas de classification pronostique réellement utile en pratique. Il est très difficile a priori de prévoir l'évolution de la maladie. Toutefois, le taux de bilirubine, l'importance de la prise de poids et le degré d'inefficacité transfusionnelle en plaquettes semblent être les principaux facteurs pronostiques. La mortalité globale varie entre 20 et 50 % selon les séries et selon la gravité de la maladie.

II-1-7 Le traitement prophylactique.

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant un traitement prophylactique. La prévention du SOS passe par une meilleure sélection des patients à risque et par l'évitement des drogues réputées toxiques. L'héparine à

dose iso coagulante en IV continue permettrait de réduire l'incidence des SOS non sévères. D'autres médicaments auraient un intérêt potentiel tels que l'acide ursodésoxycholique per os et la prostaglandine E1 en IV continue dont la toxicité (éruption cutanée, douleur des extrémités, rétention hydro sodée et hypotension) est suffisamment importante pour ne pas être recommandée de façon systématique.

II-1-8 Le traitement symptomatique.

La prise en charge des symptômes de rétention hydro sodée et de l'ascite s'effectue par les diurétiques et le régime désodé strict. Les ponctions d'ascite peuvent soulager le patient notamment sur le plan ventilatoire souvent précaire.

Les défaillances viscérales associées peuvent nécessiter l'hémodialyse et la ventilation assistée.

II-1-9 Le traitement spécifique.

Les traitements spécifiques sont à ce jour incomplètement satisfaisant et se classent en deux catégories :

- le traitement thrombolytique : l'association d'héparine à dose iso coagulante et d'activateur tissulaire du plasminogène permet la réduction de moitié du taux de bilirubinémie en dix jours dans 30 % des cas mais avec un risque hémorragique non négligeable [143].
- le défibrotide est un polydésoxyribonucléotide simple brin avec des propriétés anti-ischémiques, anti thrombotique et thrombolytique. Une résolution complète des symptômes a été observée dans 30–60 % des SOS modérés ou sévères avec une toxicité jugée acceptable [144].

- La prise en charge de SOS gravissimes varie selon les auteurs entre des mesures purement palliatives jusqu'à la greffe hépatique. Un shunt porto systémique transjugulaire intra hépatique a également été proposé dans des rares cas

II-2 Toxicité hépatique iatrogène.

Une perturbation du bilan hépatique peut être due à une hépato toxicité directe de certains traitements utilisés dans le contexte de la greffe de CSH. Les médicaments incriminés sont principalement :

- le méthotrexate qui peut être responsable d'une élévation transitoire des transaminases ;
- certains immunosuppresseurs en situation de surdosage (ciclosporine) qui peuvent entraîner des pathologies biliaires et pancréatiques ;
- les corticoïdes qui sont responsables de stéatose hépatique,
- les sulfamides qui sont associés à des hépatites cholé statiques
- les traitements anti-infectieux ;
- la nutrition parentérale ;
- les facteurs de croissance.

Cependant ces toxicités restent rares et ne dispensent pas de la recherche d'autres causes. L'alimentation parentérale est classiquement impliquée dans une élévation modérée de la bilirubine et des transaminases. Elle entraîne par ailleurs des lésions de stéatose et de cholé stase et peut être responsable d'une lithiasse vésiculaire. L'arrêt de l'alimentation, la diminution de l'apport lipidique ou le remplacement par une alimentation entérale s'avèrent parfois nécessaires.



Conclusion



L'autogreffe de CSH a permis une avance significative pour le traitement des nombreux d'hémopathies malignes et maladies d'auto-immunes, c'est pourquoi sa place demeure importante dans la prise en charge des patients atteints. Mais à l'heure actuelle ses indications mériteront d'être réévaluées à cause de compétition par des traitements tels qu'immunothérapie et allogreffe à conditionnement atténué.

Alors le développement des nouvelles techniques comme la purge et l'expansion des greffons et la meilleure gestion de la toxicité des conditionnements intensifs. Permettent, à l'avenir de s'adapter au traitement de patients à risque.



Résumés



RESUME

Auteur: Saloua El-abed

Titre: autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, principe et indications

Mots clés : cellules souches hématopoïétiques, autogreffe, principe, indications, complications

L'autogreffe a été introduite dans l'arsenal thérapeutique dans les années 80 et depuis elle a connu des nombreux développements, grâce aux évolutions des différentes étapes du processus de principe notamment : le prélèvement, la cryoconservation, la détection de la maladie résiduelle et du traitement ex vivo des greffons (sélection cellulaire, amplification) dont la multiplication des indications dans le traitement des hémopathies malignes. Mais dernièrement ce nombre cesse d'augmenter, en raison de l'utilisation d'autres outils thérapeutiques comme l'immunothérapie ou l'allogreffe à conditionnement atténuée. D'autre part l'autogreffe est utilisée comme option alternative aux traitements immunosuppresseurs chez certains patients atteints de maladies auto-immunes.

Toutefois même après le développement dans le domaine d'hématologie, la place de l'autogreffe n'est pas très bien définie. C'est pourquoi la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a fait une démarche pour uniformiser les procédures de greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH).

En général elle a permis d'améliorer la survie des patients greffés et notre espoir est de faire profiter nos patients marocains de cette technique dans les meilleures conditions, malgré l'accompagnement d'une morbidité et d'une mortalité notable secondaire due au déficit immunitaire post greffe et l'incidence de ces complications dépend du paramètre propre au receveur (âge, statut de maladie).

Abstract

Author: Saloua El-abed

Title: Autograft of hematopoietic stem cells, principle and indications

Keywords: hematopoietic stem cells, Autograft, principle, Indications, complications.

The autograft was introduced into the therapeutic arsenal in the 1980s and since then it has undergone numerous developments, thanks to the evolutions of the different stages of the principle process, in particular: sampling, cryopreservation, detection of residual disease and Ex vivo treatment of grafts (cell selection, amplification) including the multiplication of indications in the treatment of malignant haemopathies. But lately this number ceases to increase, due to the use of other therapeutic tools such as immunotherapy or allograft with attenuated conditioning. On the other hand, autograft is used as an alternative to immunosuppressive treatments in some patients with autoimmune diseases.

However, even after development in the field of hematology, the place of the autograft is not very well defined. This is why the French Society of Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC) has made an effort to standardize the procedures for transplantation of hematopoietic stem cells (CSH). In general, it has made it possible to improve the survival of transplant patients and our hope is to let our Moroccan patients benefit from this technique under the best conditions, despite the accompaniment of a morbidity and a notable secondary mortality due to the immune deficiency And the incidence of these complications depends on the recipient-specific parameter (age, disease status).

ملخص

المؤلف :سلوى العابد

العنوان : زرع ذاتي للخلايا الجذعية الدموية, المبدأ ودواعي الاستعمال.

الكلمات الأساسية: الخلايا الجذعية الدموية ،زرع ذاتي،مبدأ، دواعي الاستعمال، المضاعفات.

تم إدخال الطعم الذاتي في الترسانة العلاجية في السنوات 80،ومنذ ذلك الوقت شهد العديد من التطورات،بفضل تطور مراحل عملية المبدأ خاصة : أخذ العينات ،الحفظ بالتبريد والكشف عن المرض المتبقي والعلاج خارج الأنسجة الحية للطعوم (تحديد الخلية ،والتضخيم) بما في ذلك مضاعفة مؤشرات علاج الأورام الدموية الخبيثة .لكن في الآونة الأخيرة هذا العدد توقف عن التزايد،وذلك يرجع إلى استخدام أدوات علاجية أخرى مثل :العلاج المناعي أو الزرع بتعبئة مخففة. من ناحية أخرى يستخدم الطعم الذاتي كخيار بديل لعلاج مثبطات المناعة وعلاج لبعض المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية.

إلا أنه، و رغم التطور الحاصل في مجال أمراض الدم، تظل مكانة التطعيم الذاتي غير محددة بشكل واضح.مما دفع الجمعية الفرنسية لزرع النخاع والعلاج بالخلايا (ج.ف.ز.ن.ع.خ) اتخاذ نهج لتوحيد عمليات زرع الخلايا الجذعية الدموية (خ.ج.د).

على العموم مكن التطعيم الذاتي من تحسين فرص المريض المتلقي في البقاء على قيد الحياة. وأملنا هو استفادة مرضانا المغاربة من هذه التقنية في أفضل الظروف ،على الرغم من مرافقته للمرض والوفيات الثانوية الملحوظة الناتجة عن نقص المناعة بعد الزرع فحدوث هذه المضاعفات يعتمد على خصائص محددة للمتلقي (العمر و الحالة الصحية).



Références Bibliographiques



- [1] Thomas ED, Lochte HL, Lu W et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy Engl J Med. 1957. 257: 491-8.
- [2] Robins MM, Noyes WD. Aplastic anemia treated with bone marrow Transplantation from an identical twin N Engl J Med: 1961. 265: 974-9.
- [3] Mathé G, Jammeth H, Pendic B et al. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologues chez des humains irradiés à haute dose Accidentellement. Rev Fr Etud Clin Biol.1959; 4: 226-38.
- [4] Bortin MM., A compendium of reported human bone marrow Transplants. Transplantation.1970; 9: 571-87.
- [5] Thomas ED, Buckner CD, Banaji M et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogenic marrow transplantation. Blood 1975; 49 (4): 511-33.
- [6] Fefer A, Cheever MA, Thomas ED et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after Chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical Twin. N Engl J Med. 1979; 300 (7): 333-7.
- [7] Hows JM, Yin JL, Marsh J et al. Histocompatible unrelated volunteer Donors compared with HLA non identical family donors in marrow Transplantation for Aplastic anemia and leukemia? Blood.1986; 68 (6):1322-28.

- [8] Ash RC, Horowitz MM, Gale RP et al. Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplant*.1991; 7 (6): 443-52.
- [9] Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H et al. The clinical significance of Human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-D matched unrelated donors. *Blood*.2002; 99 (11): 4200-6.
- [10] Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringden O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. *Bone Marrow Transplant*.2000; 25 (10):1059-1065.
- [11] Kernan NA, Bartsch G, Ash RC et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program.*N Engl J Med*. 1993; 328 (9) : 593-602.
- [12] Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, 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.
- [13] Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, 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.

- [14] Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K and Urbano-Ispizua A , EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years [enligne] . Number of patients treated in Europe during the year 2004 with a first hematopoietic stem cell transplant listed by indication, donor type and stem cell source 2006 June, [Cité le 05/08/2015]; Disponible à l'URL http://www.nature.com/bmt/journal/v37/n12/fig_tab/1705377t1.html#figure-title
- [15] 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]. Disponible à l'URL : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/cellules/04-national/pdf/csh-national.pdf>
- [16] Lu, M. Kawamoto, H. Katsube, Y. Ikawa, T. and Katsura, Y. (2002). The common myelolymphoid progenitor: a key intermediate stage in hemopoiesis generating T and B cells. *J Immunol* 169, 3519-3525
- [17] Tiré du livre de Goldsby *et al*, Immunologie
- [18] Bertrand F.E., Eckfeldt C.E., Fink J.R., Lysholm A.S., Pribyl J.A., Shah N., & LeBien T.W. (2000) Microenvironmental influences on human B-cell development. *Immunol.Rev.*, 175, 175-186
- [19] Migliaccio, A. R.Rana, R. A. Sanchez, M.Lorenzini, R., Centurione, L. Bianchi, L.Vannucchi, A. M., Migliaccio, G., and Orkin, S. H. (2003). GATA- 1 as a regulator of mast cell differentiation revealed by the phenotype of the GATA-1low mouse mutant. *J Exp Med* 197, 281-296.

- [20] Bertrand F.E., Eckfeldt C.E., Fink J.R. Lysholm A.S. Pribyl J.A. Shah N., & LeBien T.W. (2000).Microenvironmental influences on human B-cell development. *Immunol.Rev.* 175, 175-186.
- [21] Berardi A.C., Meffre E., Pflumio F., Katz A., Vainchenker W., Schiff C., & Coulombel L. (2002).Individual CD34+CD38lowCD19-CD10-progenitor cells from human cord blood generate B lymphocytes and granulocytes. *Blood*, 89, 3554-3564.
- [22] Ichii M., Oritani K., Yokota T., Nishida M., Takahashi I., Shirogane T., Ezoe S., Saitoh N., Tanigawa R., Kincade P.W., & Kanakura Y. (2008) Regulation of human B lymphopoiesis by the transforming growth factor-beta superfamily in a newly established coculture system using human mesenchymal stem cells as a supportive microenvironment. *Exp. Hematol.*, 36, 587-597.
- [23] C. Le Berre Haematopoietic stem cell source Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005) 160–162
- [24] Eaves C.J. (1993) Peripheral blood stem cells reach new heights. *Blood*, 82, 1957-1959
- [25] Gluckman E. (2000) Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation *Exp.Hematol*, 28, 1197-1205
- [26] Dexter T.M. Moore M.A. & Sheridan A.P. (1977) Maintenance of hemopoietic stem cells and production of differentiated progeny in allogenic and semiallogeneic bone marrow chimeras in vitro. *J.Exp.Med.* 145, 1612-1616

- [27] Sutherland H.J., Eaves C.J., Eaves A.C., Dragowska W., & Lansdorp P.M. (2002) Characterization and partial purification of human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood*, 74, 1563-1570.
- [28] Hao Q.L., Shah A.J., Thiemann F.T., Smogorzewska E.M., & Crooks G.M. (2004) A functional comparison of CD34 + CD38- cells in cord blood and bone marrow. *Blood*, 86, 3745-3753.
- [29] Ivanovic Z. Interleukin-3 and ex vivo maintenance of hematopoietic stem cells: facts and controversies. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15:6–13.
- [30] Cashman J.D., Lapidot T., Wang J.C., Doedens M., Shultz L.D., Lansdorp P., Dick J.E., & Eaves C.J. (1997) Kinetic evidence of the regeneration of multilineage hematopoiesis from primitive cells in normal human bone marrow transplanted into immune deficient mice. *Blood*, 89, 4307-4316.
- [31] Larochelle A., Vormoor J., Hanenberg H., Wang J.C., Bhatia M., Lapidot T., Moritz T., Murdoch B., Xiao X.L., Kato I., Williams D.A., & Dick J.E. (2004) Identification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating NOD/SCID mouse bone marrow: implications for gene therapy. *Nat. Med.*, 2, 1329-1337.
- [32] McKenzie J.L., Gan O.I., Doedens M., & Dick J.E. (2005) Human short-term repopulating stem cells are efficiently detected following intrafemoral transplantation into NOD/SCID recipients depleted of CD122+ cells. *Blood*, 106, 1259-1261.

- [33] Peled A., Petit I., Kollet O., Magid M., Ponomaryov T., Byk T., Nagler A., Ben-Hur H., Many A., Shultz L., Lider O., Alon R., Zipori D., & Lapidot T. (2004) Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science*, 283, 845-848.
- [34] [34]Van Hennik P.B., de Koning A.E., & Ploemacher R.E. (2004) Seeding efficiency of primitive human hematopoietic cells in nonobese diabetic/severe combined immune deficiency mice: implications for stem cell frequency assessment. *Blood*, 94, 3055-3061
- [35] Fujisaki T., Berger M.G., Rose-John S., & Eaves C.J. (2004) Rapid differentiation of a rare subset of adult human lin CD34 (-) CD38 (-) cells stimulated by multiple growth factors in vitro. *Blood*, 94, 1926-1932.
- [36] Lazzari L., Lucchi S., Rebulla P., Porretti L., Puglisi G., Lecchi L., & Sirchia G. (2001) Long-term expansion and maintenance of cord blood haematopoietic stem cells using thrombopoietin, Flt3- ligand, interleukin (IL)-6 and IL-11 in a serum-free and stroma-free culture system. *Br.J.Haematol.*, 112, 397-404.
- [37] Kadereit S., Deeds L.S., Haynesworth S.E., Koc O.N., Kozik M.M., Szekely E., Daum-Woods K., Goetchius G.W., Fu P., Welniak L.A., Murphy W.J., & Laughlin M.J. (2002) Expansion of LTC-Ics and maintenance of p21 and BCL-2 expression in cord blood CD34(+)/CD38(-) early progenitors cultured over human MSCs as a feeder layer. *Stem Cells*, 20, 573-582

- [38] Jang Y.K., Jung D.H., Jung M.H., Kim D.H., Yoo K.H., Sung K.W., Koo H.H., Oh W., Yang Y.S., & Yang S.E. (2006) Mesenchymal stem cells feeder layer from human umbilical cord blood for ex vivo expanded growth and proliferation of hematopoietic progenitor cells. *Ann. Hematol.*, 85, 212-225
- [39] Wagner W., Wein F., Roderburg C., Affric R., Faber A., Krause U., Schubert M., Benes V., Eckstein V., Maul H., & Ho A.D. (2007b) Adhesion of hematopoietic progenitor cells to human mesenchymal stem cells as a model for cell-cell interaction. *Exp. Hematol.* 35, 314-325.
- [40] Alakel N., Jing D., Muller K., Bornhauser M., Ehninger G., & Ordemann R. (2009) Direct contact with mesenchymal stromal cells affects migratory behavior and gene expression profile of CD133(+)hematopoietic stem cells during ex vivo expansion. *Exp Hematol.*, 37, 504-513
- [41] Kawada H., Ando K., Tsuji T., Shimakura Y., Nakamura Y., Chargui J., Hagihara M., Itagaki H., Shimizu T., Inokuchi S., Kato S., & Hotta T. (1999) Rapid ex vivo expansion of human umbilical cord hematopoietic progenitors using a novel culture system. *Exp. Hematol.* 27, 904-915.
- [42] Kobune M., Kawano Y., Takahashi S., Takada K., Murase K., Iyama S., Sato T., Takimoto R., Niitsu Y., & Kato J. (2008b) Interaction with human stromal cells enhances CXCR4 expression and engraftment of cord blood Lin(-) CD34(-) cells. *Exp. Hematol.* 36, 1121-1131.

- [43] Kim D.H., Yoo K.H., Yim Y.S., Choi J., Lee S.H., Jung H.L., Sung K.W., Yang S.E., Oh W.I., Yang Y.S., Kim S.H., Choi S.Y., & Koo H.H. (2006) Cotransplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) enhanced engraftment of hematopoietic stem cells in a MSC dose Dependen manner in NOD/SCID mice *J.Korean Med.Sci.*, 21, 1000-1004
- [44] JP. Medinger, Ph. Schneider. Nicoloso de Faveri, C. Zwicky, J.-D. Tissot Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre du traitement d'hémopathies malignes *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:510–5
- [45] Trébédén-Negre.H, 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] disponible à L'URL http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/diuIB_files/trebeden-negre-visiteservicebiothre0301rap-diu-2009-10.pdf
- [46] Gluckman E.Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000.28:1197–205
- [47] 17ème journée nationale sur les dispositifs médicaux, Europharmat. Biopsie de moelle osseuse. Nantes, 2007, 27 p.
- [48] J.-V. Malfuson, Y. Hicheri, P. Bonin, M. Rodet , C. Boccaccino , C. Pautas ,M. Kuentz , C. Cordonnier , F. Noizat-Pirenne b, S. Maury ABO incompatibilité and non myéloablative allogenic stem cell transplantation *Transfusion Clinique et Biologique* 14 (2007) 327–333

- [49] Ch. Giraud¹, J.M. Korach², G. Andreu³, C. Lacaze⁴, M. Vaicle⁵, F. Schooneman⁶, L. Guillevin⁷ Applications transfusionnelles et thérapeutiques des techniques d'aphérèse *Transfus Clin Biol* 2002 ; 9 : 186-228
- [50] Winslow RM. Les substituts de globules rouges : nouvelles solutions pour de vieux problèmes. *Hématologie* 1998;4:267–76
- [51] C. Le Berre : Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques *Transfusion Clinique et Biologique* 12 (2005) 160–162
- [52] Gluckman E. (2000) Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp.Hematol.*28, 1197-1205
- [53] Lam WC, Order SE, Thomas ED. 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.
- [54] THILLAY Cécile. La greffe de sang de cordon : une nouvelle pratique en obstétrique.Mémoire de sage-femme : Université de Nantes, 2007, 60 p.
- [55] Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute non lymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 2003; 309 (22) : 1347-53.
- [56] Quesnel B., Preudhomme C., [Residual disease:the hematologist's point of view], *Bull. Cancer* 88 (6)(2001) 571-575

- [57] Brugger W., Scheduling S., Beck T., Ziegler B., Kanz L., Purging of peripheral blood progenitor cell autografts and treatment of minimal residual disease, *Stem Cells* 15 Suppl 1 (1997) 159-165.
- [58] Gorin N.C., Aegerter P., Auvert B., Meloni G., Goldstone A.H., Burnett A., Carella A., Korbling M., Herve E, Maraninchi D. 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.
- [59] Rowley S.D., Piantadosi S., Marcellus D.C., Jones R J., Davidson N.E., Davis J.M., Kennedy J., Wiley J.M., Wingard J.R., Yeager A.M. 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.
- [60] Stilz R., Grunebach E, Bader P., Vogel W., Kanz L., Brugger W., Scheduling S., 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
- [61] Gorin N.C., Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukaemia, *Blood* 92 (4) (1998) 1073-1090.
- [62] Lemoli RM., Fortuna A., Motta M.R., Rizzi S., Giudice V., Nannetti'A., Mart[nell] G., Cavo M., Amabile M., Mangianti S., Fogli M., Conte R., Tura S., Concomitant mobilization of plasma cells and hematopoietic progenitors into peripheral blood

- [63] Spangrude G.J., Brooks D.M., Tumas D.B., 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.
- [64] Emerson S.G., Ex vivo expansion of hematopoietic precursors, progenitors, and stem cells: the next generation of cellular therapeutics, *Blood* 87 (8) (1996) 3082-3088.
- [65] Reiffers J., Cailliot C., Dazey B., Attal M., Caraux J., Boiron J.M., Abrogation of post-myeloablative chemotherapy neutropenia by ex-vivo expanded autologous CD34-positive cells, *Lancet* 354 (9184) (1999) 1092-1093.
- [66] Bertolini E, Battaglia M., Pedrazzoli R, Da Prada G.A., Lanza A., Soligo D., Caneva L., Sarina B., Murphy S., Thomas T., della Cuna 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.
- [67] Le Blanc K., Ringden O., Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation, *Curr. Opin. Immunol.* 18 (5) (2006) 586-591.
- [68] Brenner M.K., Rill D.R., Moen R.C., Krance R.A., Mitre J. Jr., Anderson W.R, Ihte J.N., Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation, *Lancet* 341 (8837) (1993) 85-86.

- [69] 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.
- [70] Stewart A.K., Vescio R., Schiller G., Ballester O., Noga S., Rugo H., Freytes C., Stadtmauer E., Tarantolo S., Sahebi E., Stiff P., Meharchard J., Schlossman R., Brown R., Tully H., Benyunes M., Jacobs C., Berenson R., White M., DiPersio J., Anderson K.C., Berenson J., Purging 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.
- [71] Jvan Heeckeren W.J., Vollweiler J., Fu E, Cooper B.W., Meyerson H., Lazarus H.M., Simic A., Laughlin M.J., Gerson S.L., Koc O.N., 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.
- [72] Moreau P., Facon T., Attal M., Hulin C., Michallet M., Maloisel E, Sotto JJ., Guilhot E, Marit G., Doyen C., Jaubert J., Fuzibet J.G., Francois S., Benboubker L., Monconduit M., Voillat L., Macro M., Berthou C., Dorvaux V., Pignon B., Rio B., Matthes T., Casassus P., Caillot D., Najman N., Grosbois B., Bataille R., Harousseau J.L., Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² 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.

- [73] Press O.W., Eary J.E, Gooley T., Gopal A.K., Liu S., Rajendran J.G., Maloney D.G., Petersdorf S., Bush S.A., Durack L.D., Martin P.J., Fisher D.R., Wood B., Borrow J.W., Porter B., Smith J.E, Matthews D.C., Appelbaum ER., Bernstein I.D., 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.
- [74] Norol F, Charpentier F, Duedari N. Transfusion plaquettaire : peut-on définir une dose optimale. *Hématologie* 1999;5:133–42.
- [75] Fillet AM, Sénéchal B, Challine-Lehman D, Cordonnier C. Infection à cytomégalo virus. *Hématologie* 2000;6:46–65
- [76] Buzyn A, Ostankovitch M, Kemula M, Choppin J, Varet B, Guillet Jg. Perspectives d'immunothérapie des hémopathies malignes. *Hématologie* 1997;3:518–27
- [77] Vié H. Intérêts du transfert adoptif des lymphocytes T après les greffes. *Hématologie* 1998; 4:125–34.
- [78] Dausset J. [Iso-leuko-antibodies.] *Acta Haematol* 1958; 20 (1-4): 156-66
- [79] Dausset I. The major histocompatibility complex in man. *Science* 1981; 213 (4515): 1469-74.

- [80] Dalle JH, Duval M, Moghrabi A, Wagner E, Vachon MF, Barrette S, et al. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:605-11
- [81] Beatty PG, Anasetti C. Marrow transplantation from donors other than HLA identical siblings. *Haematol Oncol Clin North Am.* 1990; 4 (3): 677-86.
- [82] Loveland B, Hunt R, Malkovsky M. Autologous lymphoid cells exposed to recombinant interleukin-2 in vitro in the absence of antigen can induce the rejection of long-term tolerated skin allograft. *Immunology.* 1986; 59 (1): 159-61.
- [83] Goulmy E, Gratama JW, Blokland E et al. A minor transplantation antigen detected by MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes during graft versus-host disease 1983; 302 (5904): 159-61.
- [84] Akatsuka Y, Warren EH, Gooley TA et al. Disparity for a newly identified minor histocompatibility antigen, HA-8, correlates with acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation from an HLA identical sibling. *Br J Haematol.* 2003; 123 (4) : 671-5.
- [85] Perez-Garcia A, De La Camara R, Torres A et al. Minor histocompatibility antigen HA-8 mismatch and clinical outcome after HLA-identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2005; 90 (12) : 1723-4.

- [86] Tiberghien P, Robinet E, Ferrand C et al. Allorecognition of the recipient after hematopoietic transplantation. *Bull Cancer*. 2003 ; 90 (8-9) : 706-10.
- [87] Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342:1846-54.
- [88] Dalle JH, Menezes J, Wagner E, Blagdon M, Champagne J, Champagne MA, et al. Characterization of cord blood natural killer cells: implications for transplantation and neonatal infections. *Pediatr Res*: 2005.57, 649-55.
- [89] 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.
- [90] Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M., Sotto J.J., Fuzibet J.G., Rossi J.R, Casassus R, Maisonneuve H., Facon T., Ifrah N., Payen C., Bataille R., 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.

- [91] Attal M., Harousseau J.L., Facon T., Guilhot E., Doyen C., Fuzibet J.G., Monconduit M., Hulin C., Caillot D., Bouabdallah R., Voillat L., Sotto J.J., Grosbois B., Bataille R., Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.* 349 (26) (2003) 2495-2502.
- [92] Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D., Roy D.C., Blake K.W., Woo S.D., Grossbard M.L., Rabinowe S.N., Coral E, Freeman G.J. 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.
- [93] Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van der Lelie H., Bron D., Sonneveld P., Gisselbrecht C., Cahn J.Y., Harousseau J.L. 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.
- [94] Bosly A., Coiffier B., Gisselbrecht C., lilly H., Auzanneau G., Andrien R, Herbrecht R., Legros M., Devaux Y., Jaubert J. et al., Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen, *J. Clin. Oncol.* 10 (10) (1992) 1615-1623.
- [95] 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.

- [96] Gisselbrecht C., Lepage E., Molina T., Quesnel B., Fillet G., Lederlin E, Coiffier B., Tilly H., Gabarre J., Guilmin E, Hermine O., Reyes E, Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma, *J. Clin. Oncol.* 20 (10) (2002) 2472-2479. 17 85
- [97] Colombat P., Donadio D., Fouillard L., Milpied N., Tilly H., Pico J., Abgrall J.E, Coiffier B., Herbrecht R., Philip T., Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogreffe retrospective study of 42 patients, *Bone Marrow Transplant.* 13 (2) (1994) 157-162.
- [98] Verdonck L.E, Dekker A.W., Lokhorst H.M., Petersen E.J., Nieuwenhuis H.K., Allogeneic versus auto- logous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma, *Blood* 90 (10) (1997) 4201-4205.
- [99] Johnson P.W., Price C.G., Smith T., Cotter E.E., Meerabux J., Rohatiner A.Z., Young B.D., Lister T.A., 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) 798-805
- [100] Andre M., Henry-Amar M., Pico J.L., Brice R, Blaise D., Kuentz M., Coiffier B., Colombat R, Cahn J.Y., Attal M., Fleury J., Milpied N., Nedellec G., Biron P., Tilly H., Jouet J.E, Gisselbrecht C., Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study, *Société française de greffe de moelle, J. Clin. Oncol.* 17 (1) (1999) 222- 229.

- [101] [Majolino I., Pearce R., Taghipour G., Goldstone A.H., Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European group for blood and marrow transplantation registry data, Lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation, *J. Clin. Oncol.* 15 (2) (1997) 509-517.
- [102] Federico M., Bellei M., Brice P., Brugiatelli M., Nagler A., Gisselbrecht C., Moretti L., Colombat P., Luminari S., Fabbiano E., Di Renzo N., Goldstone A., Carella A.M., High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy, *J. Clin. Oncol.* 21 (12) (2003) 2320-2325.
- [103] Harousseau J.L., Cahn J.Y., Pignon B., Witz E., Milpied N., Delain M., Lioure B., Lamy T., Desablens B., Guilhot E., Caillot D., Abgrall J.E., Francois S., Briere J., Guyotat D., Casassus P., Audhuy B., Tellier Z., Hurteloup P., Herve R., Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukaemia, *The Groupe ouest-est leucemies aigues myeloblastiques (GOELAM)*, *Blood* 90 (8) (1997) 2978-2986.
- [104] Linker C.A., Damon L.E., Ries C.A., Navarro W.A., Case D., Wolf J.L., Autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukaemia, *Bone Marrow Transplant.* 29 (4) (2002) 297-301.

- [105] Vey N., Blaise D., Stoppa A.M., Bouabdallah R., Lafage M., Sainty D., Cowen D., Viens P., Lepeu G., Blanc A.P. et al., Bone marrow transplantation in 63 adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission, *Bone Marrow Transplant.* 14 (3) (1994) 383-388.
- [106] Fiere D., Lepage E., Sebban C., Boucheix C., Gisselbrecht C., Vernant J.R., Varet B., Broustet A., Cahn J.Y., Rigal-Huguet E et al., Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy, The french group on therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia, *J. Clin. Oncol.* 11 (10) (1993) 1990-2001.
- [107] Petersen EB., Buckner C.D., Appelbaum F.R., Sanders J.E., Bensinger W.I., Storb R., Deeg H.J., Witherspoon R.P., Sullivan K.M., Cliff R.A. 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.
- [108] Milligan D.W., Fernandes S., Dasgupta R., Davies EE., Matutes E., Fegan C.D., McConkey C., Child J.A., Cunningham D., Morgan G.J., Catovsky D., 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.
- [109] de Witte T., Oosterveld M., Muus E, Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome, *Blood Rev.* (2006).

- [110] Moreau P., Milpied N., de Faucal P., Petit T., Herbouiller P., Bataille R., Harousseau J.L., High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for systemic AL amyloidosis with cardiac involvement, *Blood* 87 (7) (1996) 3063-3064
- [111] Sanchorawala V., Wright D.G., Seldin D.C., Dember L.M., Finn K., Falk R.H., Berk J., Quillen K., Skinner M., 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.
- [112] Dispenzieri A., Lacy M.Q., Kyle R.A., Therneau T.M., Larson D.R., Rajkumar S.V., Fonseca R., Greipp ER., Witzig T.E., Lust J.A., Gertz M.A., 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.
- [113] Gratwohl A., Baldomero H., Passweg J., Frassoni E, Niederwieser D., Schmitz N., Urbano-Ispizua A., Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe, *Leukemia* 17 (5) (2003) 941-959.
- [114] Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20(11):1892-6

- [115] Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281–5.
- [116] Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:98–104.
- [117] Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76:1066–70.
- [118] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
- [119] Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, 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.
- [120] 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] http://www.gastroenterologue-poitiers.fr/wp-content/uploads/media/pdf/mici/memo/fiche_08.pdf
- [121] Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzia P, Bucha J, 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] Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, 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) 204–208
- [123] Katz R. Lupus update with Dr Robert Katz [en ligne]. Lupus society of Illinois [cite le 09/09/2016]. Disponible à l'URL <http://www.lupusil.org/what-are-the-sledai-and-bilag-evaluations.html>
- [124] Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, 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.
- [125] Witzens-Harig M, Heilmann C, Hensel M, Kornacker M, Benner A. Haas,Fruehauf S, Ho AD. Long-term follow-up of patients with non-Hodgkin lymphoma following myeloablative therapy and autologous transplantation of CD34-selected peripheral blood progenitor cells. *Stem Cells* 2007; 25:228–35.
- [126] Medinger P, Tissota J-D, Nicoloso de Faveria G, Kovacsovicsb TJ, Pereyc L, Schneidera Ph. et al. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre du traitement d'hémopathies malignes. Partie I : patients. *Schweiz MedWochenschr* 2000;130:478–81.
- [127] Stojanoski Z, Georgievski B, Pejkov H, Pivkova A, Cevreska L, Genadieva-Stavrik S, et al. Stem Cell Transplantation – New treatment approaches: Contributions. *Sec Biol Med Sci* 2008;XXIX/2:71–844.

- [128] Green RM, Beier D, Gollan JL. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology* 1996.111:193–8.
- [129] Johnson JR, Egaas S, Gleaves CA, Hackman R, Bowden RA. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients *Clin Infect Dis* 2006.14:38–45.
- [130] Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C, Debrus S, Piette J, Rentier B, et al. Distribution of varicella zoster virus and herpes simplex virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol* 2004.49:243–8.
- [131] Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 2005.74:1424–7.
- [132] Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, Emery VC, Remberger M, Ringden O, et al. High levels of human herpes virus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogenic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2000; 111:774–81.
- [133] R. Guièze Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation *Reanimation* 13 (2004) 399–406
- [134] Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogenic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002.36:702–9.

- [135] DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of Azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells And hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic Veno occlusive disease *Hematology* 1996.23:589–99.
- [136] Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995.31:1237–48.
- [137] Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, Cox BF, Colby C, Spitzer TR. Late onset veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999.24:891–5.
- [138] Deeg KH, Glockel U, Richter R, Beck J. Diagnosis of veno-occlusive disease of the liver by color-coded Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 1993.23:134–6.
- [139] R. Guèze, J.P. Jouet, I. Yakoub-Agha Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation *Reanimation* 13 (2004) 399–406
- [140] Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged Hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995.59:1015–22.
- [141] .P. Jouet Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Reanimations* 13 (2004) 399–406
- [142] I. Yakoub-Agha Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation .*Reanimation* 13 (2004) 399–406

- [143] Bearman SI, Lee JL, Baron AE, McDonald GB. Treatment of hepatic veno occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997.89:1501–6.
- [144] Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002.100:4337–43.



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 أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر 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 أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 09

سنة : 2017

زرع ذاتي للخلايا الجذعية الدموية المبدأ ودواعي الاستعمال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سلوى العابد

المزودة في: 08 مارس 1988 بتروال (سيدي قاسم)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الخلايا الجذعية الدموية - زرع ذاتي - مبدأ - دواعي الاستعمال - المضاعفات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرفة

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة