



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



Année : 2020

Thèse N° : 276

L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES
HÉMATOPOÏÉTIQUES SANS CRYOCONSERVATION
DANS LE MYÉLOME MULTIPLE :
ETUDE MONOCENTRIQUE.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR :

Monsieur **Anas MESSOUBER**

Née le 17 Janvier 1995 à Rabat.

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots clés : Autogreffe – Cryoconservation – Myélome Multiple – Chimiothérapie –
Pays en cours de développement.

Membres du Jury :

Mme. Malika ESSAKALLI Professeur d'Immunologie	Présidente
Mr. Kamal DOGHMI Professeur d'Hématologie Clinique	Rapporteur
Mme. Zoubida TAZI MEZALEK Professeur de Médecine Interne	Juge
Mr. Azlarab MASRAR Professeur d'Hématologie Biologique	Juge
Mr. Selim JENNANE Professeur Assistant d'Hématologie Clinique	Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ ۖ قُلِ الرُّوحُ

مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ

إِلَّا قَلِيلًا"

صدق الله العظيم

سورة الإسراء الآية ﴿٨٥﴾



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA



* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique.

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

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



* Enseignants Militaires

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

Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique



Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHEKIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
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. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique



* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloibab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale



* Enseignants Militaires

Pr. JABOURIK 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. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
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. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie



* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaïb*
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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires



Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENNANA Ahmed *

Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSNGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim *

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Radiologie

Pr. ERREGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires



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 *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 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 *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

* Enseignants Militaires



DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. 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.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdoline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation



* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR


RABAT
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Rabat, Maroc
2019
Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALED

* Enseignants Militaires

Dédicaces

A mes chers parents, Jamila Grellane et Ali Messouber...

Après avoir écrit des milliers de mots pour ce travail, il s'est avéré qu'écrire cette dédicace soit la tâche la plus difficile. Quelques lignes ne suffiront jamais pour exprimer tout mon amour pour vous, car on ne se le dira jamais assez : Je vous aime.

A ma mère, Merci de m'avoir autant aimé inconditionnellement, d'avoir sacrifié, prié au bon Dieu et de t'être battue tous les jours pour mon bonheur, mon bien-être, mon éducation et ma réussite. Tu es la femme la plus forte et la plus magnifique que j'ai jamais vu de ma vie. A mon père, Merci de m'avoir fait aimer la médecine, de ta sagesse infailible et tes valeureux conseils. Tu es le plus grand exemple de la patience et de persévérance qui soit, et je sais que je suis ce que tu as de plus précieux au monde.

Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir pris soin de moi pendant toutes ces années, malgré toutes les difficultés j'étais votre priorité. Je vous porterai éternellement dans mon cœur avec moi et j'espère que vous serez fiers de moi. Puisse Allah vous récompenser, vous protéger, vous combler de bonne santé et vous accorder une longue vie.

A ma grande sœur et mon grand frère, Rania et Mhammed...

Vous avez toujours été de merveilleux modèles à suivre dans la vie pour moi, j'ai tout appris à vos côtés. Je suis très chanceux d'avoir une sœur et un frère comme vous, et je suis très reconnaissant de la protection, de l'affection infinie et l'estime inouïe que vous me portez. Je suis fort aujourd'hui car je sais que vous êtes derrière-moi et que vous me soutiendrez sans cesse.

Je vous aime tellement et je vous remercie pour tout. Puisse Allah vous garder pour moi, vous, vos époux et vos enfants, et qu'on reste à jamais ensemble et unis.

A tous mes amis et amies...

Vous êtes ma source inépuisable de bonheur et chacun de vous sait bien à quel point il/elle compte pour moi et combien je l'aime. Merci pour tous les moments qu'on a partagés, Merci à tous de me donner confiance en moi et de croire autant en moi. Je sais que je peux compter sur chacun de vous. Je ne vaudrais rien sans vous, vous êtes les meilleurs.

Au reste de ma grande famille...

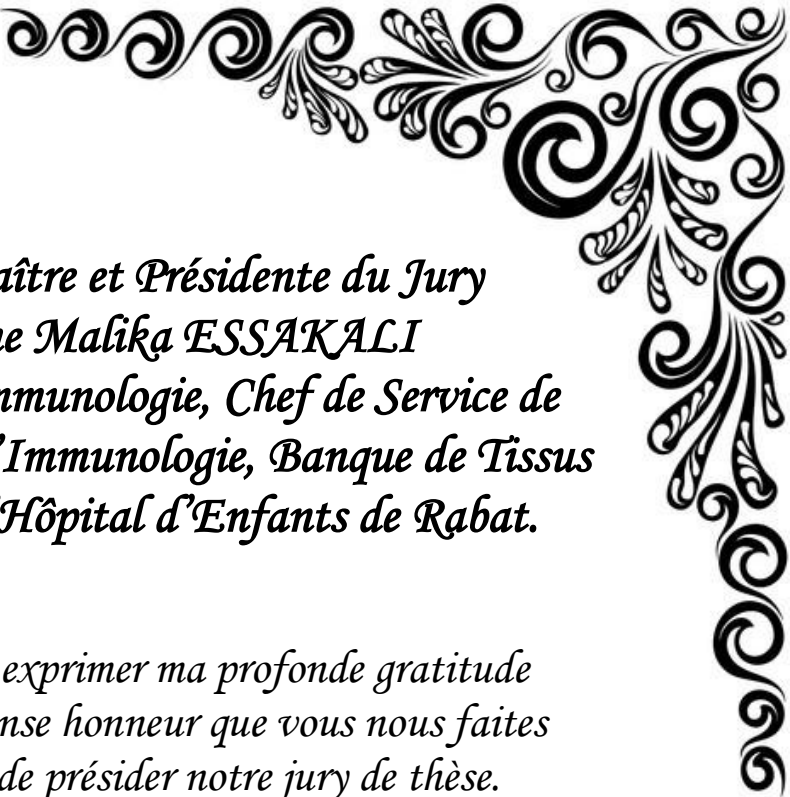
Je vous témoigne de ma profonde affection et ma reconnaissance d'avoir toujours eu une haute opinion de moi. Je suis porté par vos encouragements et votre soutien.

A tous mes séniors...

Je tiens à remercier chaque personne qui m'a pris sous son aile et qui a pris de son temps pour m'inculquer de son savoir. Vous m'avez forgé et fait de moi ce que je suis aujourd'hui.



Remerciements

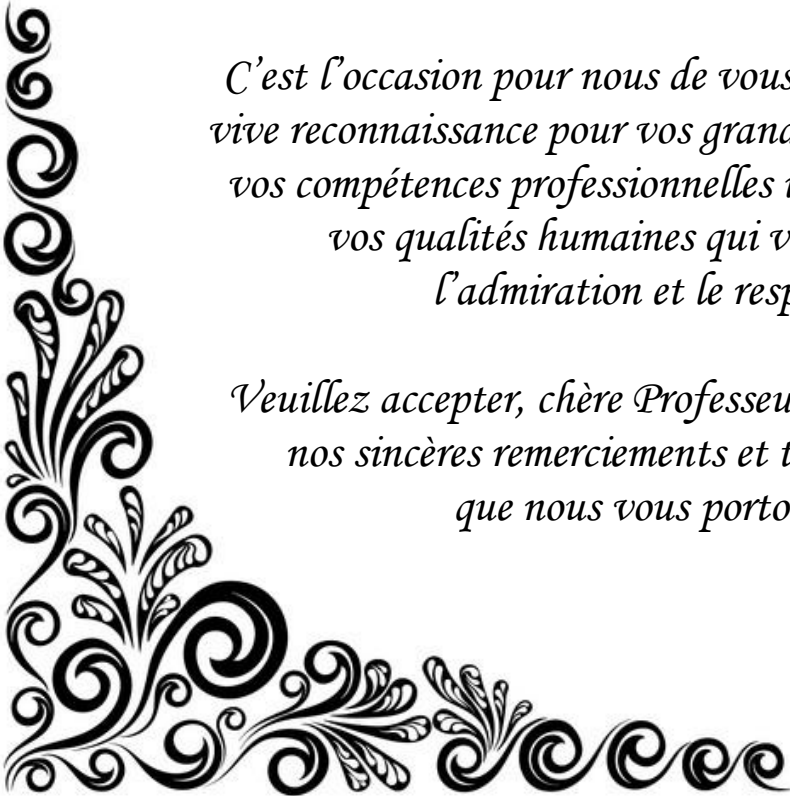



*A notre Maître et Présidente du Jury
Madame Malika ESSAKALI
Professeur d'Immunologie, Chef de Service de
Transfusion et d'Immunologie, Banque de Tissus
et Cellules à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude
ainsi que l'immense honneur que vous nous faites
en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*C'est l'occasion pour nous de vous témoigner notre
vive reconnaissance pour vos grandes connaissances,
vos compétences professionnelles incontestables et
vos qualités humaines qui vous valent
l'admiration et le respect.*

*Veillez accepter, chère Professeur, par ce travail,
nos sincères remerciements et toute l'estime
que nous vous portons.*



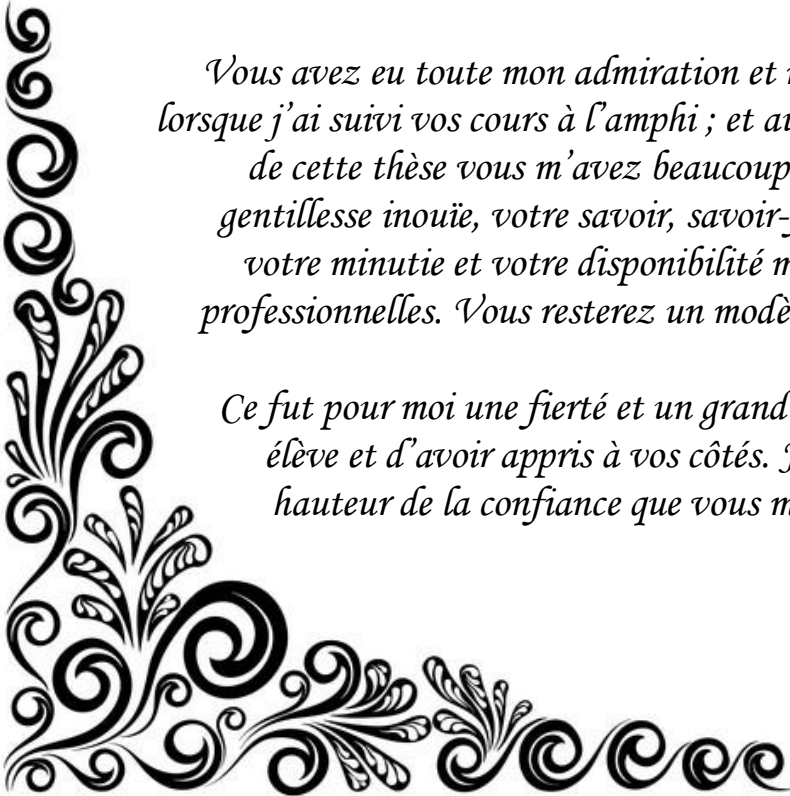


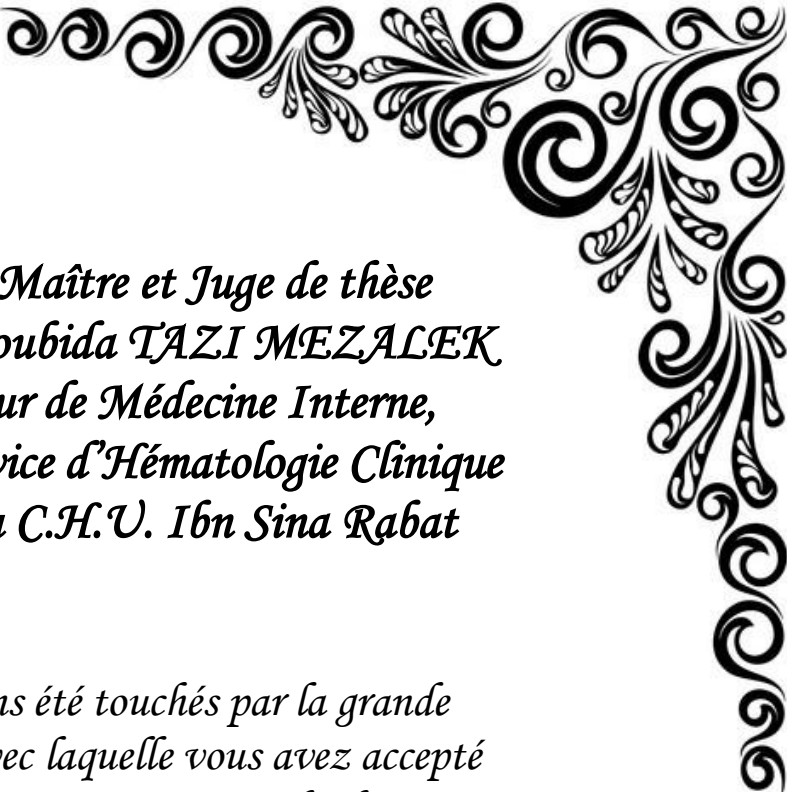
*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Kamal DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique,
Chef de Service d'Hématologie Clinique
à l'HMVIV de Rabat*

Je tiens à vous affirmer toute ma reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail, ainsi que mes remerciements les plus chaleureux pour avoir veillé à son élaboration avec bienveillance et rigueur.

Vous avez eu toute mon admiration et mon profond respect lorsque j'ai suivi vos cours à l'amphi ; et au cours de la réalisation de cette thèse vous m'avez beaucoup touché par votre gentillesse inouïe, votre savoir, savoir-faire et savoir-être, votre minutie et votre disponibilité malgré vos charges professionnelles. Vous resterez un modèle à suivre pour moi.

Ce fut pour moi une fierté et un grand plaisir d'être votre élève et d'avoir appris à vos côtés. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.



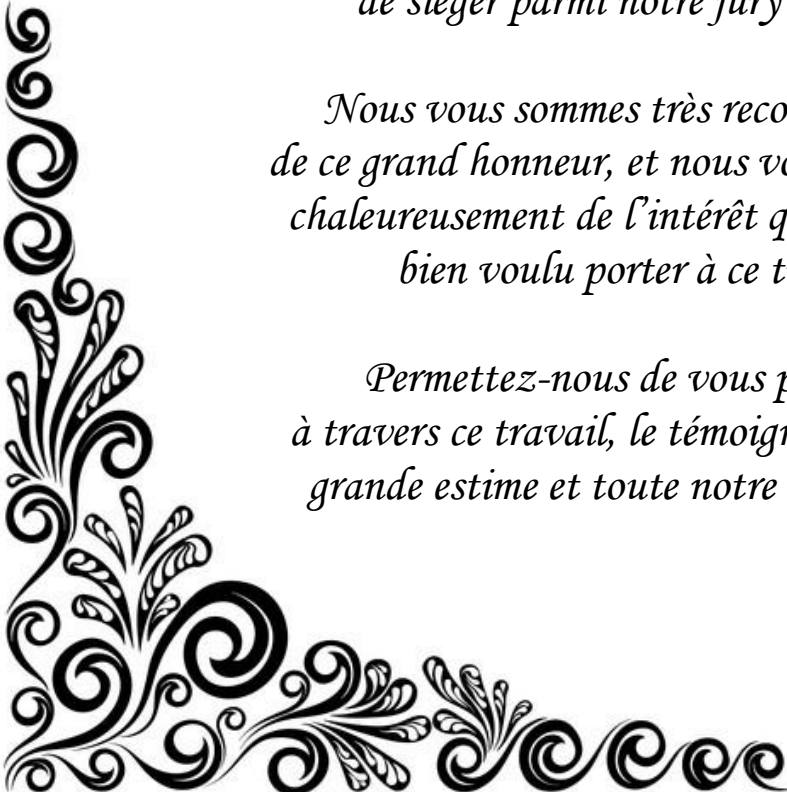



*A notre Maître et Juge de thèse
Madame Zoubida TAZI MEZALEK
Professeur de Médecine Interne,
Chef de Service d'Hématologie Clinique
Adulte au C.H.U. Ibn Sina Rabat*

*Nous avons été touchés par la grande
amabilité avec laquelle vous avez accepté
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous vous sommes très reconnaissants
de ce grand honneur, et nous vous remercions
chaleureusement de l'intérêt que vous avez
bien voulu porter à ce travail.*

*Permettez-nous de vous présenter
à travers ce travail, le témoignage de notre
grande estime et toute notre admiration.*



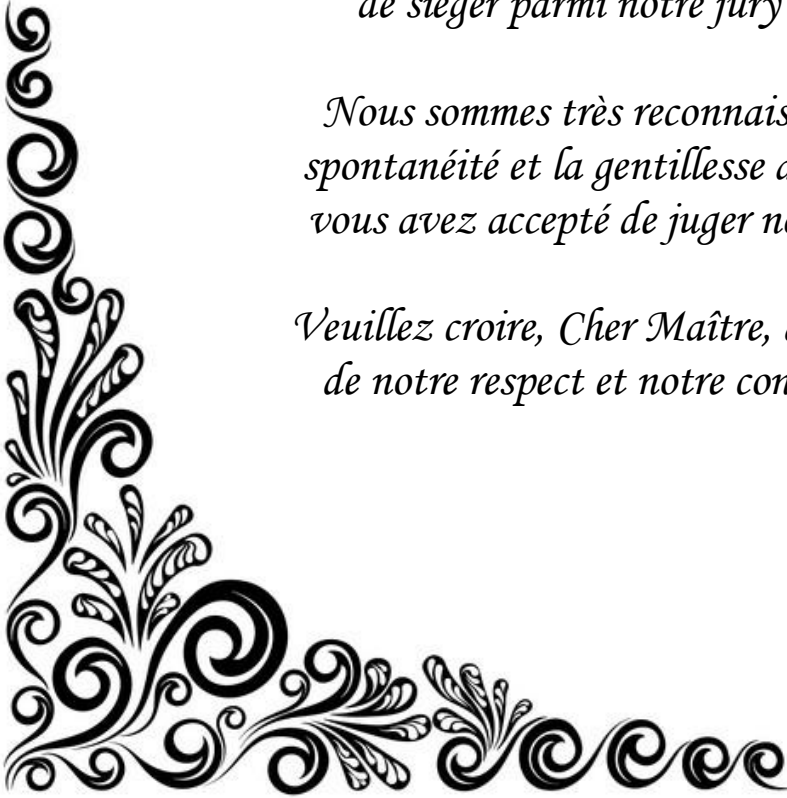


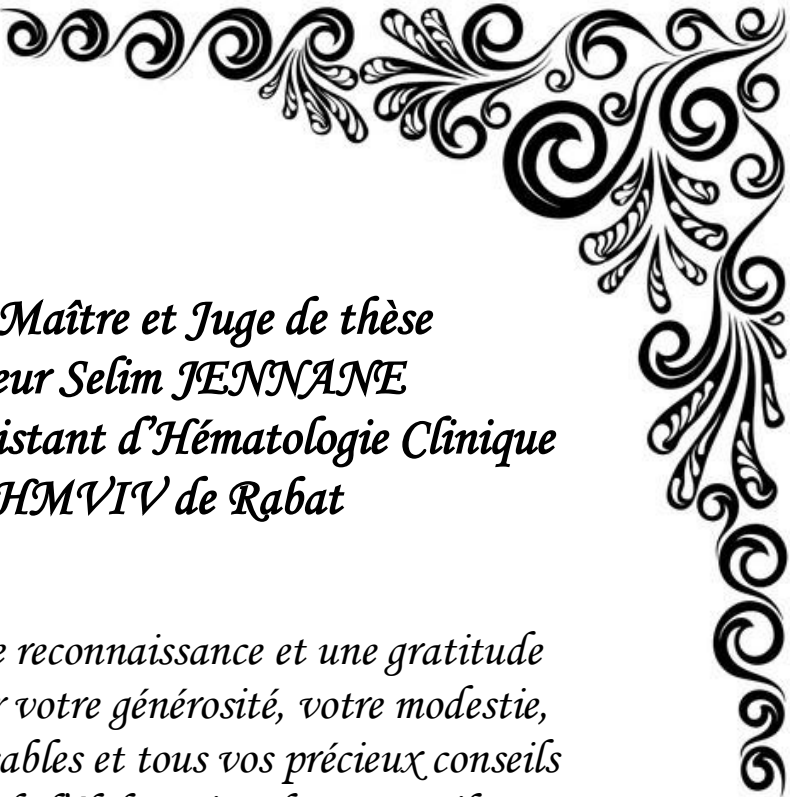
*A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Azlarab MASRAR,
Professeur d'Hématologie Biologique,
Chef de Service d'Hématologie Biologique
au C.H.U. Ibn Sina Rabat*

*Nous vous remercions vivement de
l'honneur que vous nous faites en acceptant
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes très reconnaissants de la
spontanéité et la gentillesse avec laquelle
vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, Cher Maître, à l'assurance
de notre respect et notre considération.*



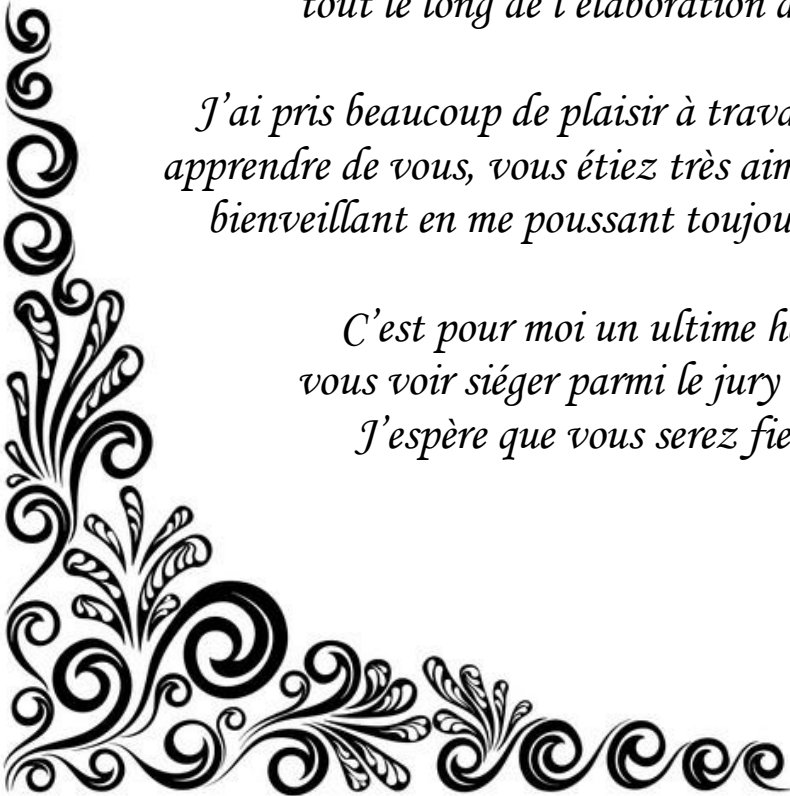


*A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Selim JENNANE
Professeur Assistant d'Hématologie Clinique
à l'HMVIV de Rabat*

*Je vous dois une reconnaissance et une gratitude
particulière pour votre générosité, votre modestie,
vos efforts inlassables et tous vos précieux conseils
tout le long de l'élaboration de ce travail.*

*J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés et
apprendre de vous, vous étiez très aimable, attentionné et
bienveillant en me poussant toujours à la perfection.*

*C'est pour moi un ultime honneur de
vous voir siéger parmi le jury de ma thèse.
J'espère que vous serez fier de moi.*





Sommaire

Introduction.	01
Rappels : A propos du MM et de l'ASCT.	04
I- Epidémiologie.	05
II- Etats pré-cancéreux.	05
III- Circonstances de découverte.	06
IV- Clinique : Syndromes osseux, biochimique et hématologique.	06
V- Critères diagnostiques.	09
VI- Classifications : DS, ISS, R-ISS.	10
VII- Principes du traitement.	12
VII.1) Buts.	12
VII.2) Moyens symptomatiques.	12
VII.3) Moyens curatifs.	13
VII.4) Indications.	13
VII.5) La procédure standard de l'ASCT.	14
VII.5.1) La mobilisation.	14
VII.5.2) La collecte du greffon.	15
VII.5.3) La cryoconservation.	15
VII.5.4) Le conditionnement.	15
VII.5.5) La réinjection et la surveillance.	15
VII.6) Le passage vers une ASCT sans Cryoconservation.	16
Matériel et Méthodes :	17
I- Type, lieu et période d'étude.	18
II- L'échantillon :	18
II.1) Critères d'inclusion.	
II.2) Critères d'exclusion.	
III- La méthode d'intervention : Le Protocole de l'autogreffe.	19
III.1) Avant et en préparation de l'autogreffe :	19
➤ Evaluation du terrain et Stadification de la Maladie.	
➤ Protocole d'induction.	
➤ Réponse au traitement avant l'ASCT.	
III.2) Mobilisation, collection et conservation du PBSC.	20
III.3) Conditionnement.	20

IV-	Les critères de jugement :	21
IV.1)	Le succès ou l'échec de la greffe :	
➤	Succès de la greffe : Greffe des neutrophiles.	
➤	L'échec de la greffe.	
IV.2)	Conséquences immédiates de l'ASCT :	21
IV.2.1)	Toxicités : Hématologiques et extra-hématologiques.	
IV.2.2)	Décès lié à l'ASCT (TRM).	
IV.2.3)	Réponse au traitement après l'ASCT et comparaison.	
V-	Méthodes statistiques.	24
VI-	Considérations éthiques.	24
Résultats :		25
I-	L'échantillon	26
II-	Caractéristiques générales.	26
III-	Avant et en préparation de l'autogreffe.	29
IV-	Au cours et conséquences immédiates de l'autogreffe.	31
V-	Bilan des principaux critères de jugements.	34
Discussion :		36
I-	Le résultat principal et son implication majeure.	37
II-	Avantages et inconvénients de l'ASCT « sans cryoconservation ».	38
III-	Revue systématique d'études similaires provenant de pays en cours de développement :	47
III-1)	Les études descriptives non-comparatives.	
❖	Les caractéristiques générales des patients.	50
❖	Avant et en préparation de l'ASCT.	51
❖	Au cours et conséquences immédiates de l'ASCT.	56
❖	Réponse après l'ASCT et comparaison.	64
❖	Quelques résultats de la survie au long cours.	66
❖	Récapitulatif des principaux résultats de la revue systématique.	67
III-2)	Les études descriptives et comparatives.	68
IV-	Forces et faiblesse du travail.	70
Conclusion.		72
Résumés.		77
Bibliographie.		81

Liste des Tableaux :

	PAGE
1. Classification Durie et Salmon du Myélome Multiple (1975).	10
2. Classification ISS du Myélome Multiple (2005).	11
3. Classification R-ISS du Myélome Multiple (2015).	11
4. Caractéristiques générales des patients étudiés.	28
5. Les modalités avant et au cours de l'ASCT.	33
6. Résultats des 3 études publiées concernant l'ASCT sans cryoconservation dans le MM.	48
7. Détails des 7 études récentes publiées concernant l'ASCT sans cryoconservation dans le MM.	49
8. Caractéristiques générales des patients des différentes séries de cas revues et de notre série.	50
9. Les résultats Avant et en préparation de l'ASCT des différentes séries de cas revues et de notre série.	51
10. Les résultats Au cours et conséquences immédiates de l'ASCT des différentes séries de cas revues et de notre série de cas.	57
11. Récapitulatif des principaux résultats obtenus des séries de cas descriptives non comparatives.	67
12. Principaux résultats des deux études ayant comparés l'ASCT sans-CRYO et avec-CRYO.	68

Liste des Figures :

	PAGE
1. Schéma de la comparaison du statut de la maladie avant et après ASCT.	23
2. Diagramme circulaire montrant la répartition des patients selon le sexe.	26
3. Schémas de la répartition des patients selon les 3 classifications utilisées.	27
4. Diagramme circulaire montrant la répartition des protocoles de chimiothérapie utilisés pour l'induction.	29
5. Diagramme circulaire montrant la répartition de la réponse globale à l'induction (Avant l'ASCT).	30
6. Diagramme illustrant les toxicités hématologiques et extra-hématologiques.	32
7. Comparaison des types de réponse au traitement avant et après l'ASCT.	35
8. Comparaison du rendement de la mobilisation en termes de richesse du greffon en CD34 des différentes séries de cas récentes et de notre série de cas.	54
9. Comparaison des durées de la greffe des neutrophiles des différentes séries récentes et de notre série de cas.	59
10. Profils de la réponse globale au traitement avant et après l'ASCT des séries de cas examinées et notre série de cas.	65

Liste des Annexes :

PAGE

1. Les critères diagnostiques de l'IMWG pour le Myélome Multiples et les troubles qui lui sont liés (2014). **75**
2. Fiche d'exploitation utilisée pour l'étude. **76**

Abréviations :

- **MM** : Myélome Multiple.
- **ASCT** : *Autologous Stem Cell Transplantation*
/ Autogreffe de Cellules Souches
Hématopoïétiques.
- **MGUS** : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance.*
- **SMM** : *Smoldering Multiple Myeloma.*
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- **TDM** : Tomodensitométrie.
- **TEP-FDG** : Tomodensitométrie par Emission
de Positron au 18-Fluorodésoxyglucose.
- **VS** : Vitesse de sédimentation.
- **EPP** : Electrophorèse des protéines
plasmatiques.
- **Ig** : Immunoglobulines.
- **FLC** : *Free Light Chains.*
- **CRAB** : *Calcemia, Renal failure, Anemia, Bone lesions.*
- **BOM** : Biopsie ostéomédullaire.
- **FISH** : *Fluorescence In Situ Hybridization.*
- **IMWG** : *International Myeloma Working Group.*
- **Hb** : Hémoglobine.
- **Ca** : Calcémie.
- **ISS** : *International Staging System.*
- **β2m** : β₂-microglobuline sérique.
- **R-ISS** : *Revised International Staging System.*
- **LDH** : Lactates Déshydrogénase.
- **HBPM** : Héparine à bas poids moléculaire.
- **IMiD** : Immunomodulateurs.
- **CSP** : Cellules souches périphériques.
- **PBSC** : *Peripheral Blood Stem Cells.*
- **G-CSF** : *Granulocyte-colony stimulating factor.*
- **CXCR4** : C-X-C Motif Chemokine Receptor 4.
- **DMSO** : Diméthylsulfoxyde.
- **CHD** : Chimiothérapie à Haute Dose.
- **AABB** : *American Association of Blood Banks.*
- **ECOG PS** : *Eastern Cooperative Oncology Group performance status.*
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **VTD** : Protocole Bortézomib, Thalidomide,
Dexaméthasone.
- **CTD** : Protocole Cyclophosphamide,
Thalidomide, Dexaméthasone.
- **VCD** : Protocole Bortézomib,
Cyclophosphamide, Dexaméthasone.
- **CR** : *Complete response.*
- **VGPR** : *Very good partial response.*
- **PR** : *Partial response.*

- **SD** : *Stable disease.*
- **TRM** : *Transplant related mortality.*
- **DS** : Durie-Salmon.
- **HMIMV** : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.
- **SHOP** : Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique.
- **HER** : Hôpital d'Enfants de Rabat.
- **EBMT** : l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation.*
- **BEAM** : Protocole Carmustine, Etoposide, Cytarabine et Melphalan.
- **CEB** : Protocole Carmustine, Etoposide et Cyclophosphamide.
- **PFS** : *Progression-Free Survival.*
- **OS** : *Overall Survival.*
- **CG (ou CGR)** : Culots globulaires.
- **CP** : Concentrés plaquettaires.
- **NF** : Neutropénie fébrile.
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles.
- **TRALI** : *Transfusion-Related Acute Lung Injury.*
- **SEP** : Sclérose en Plaques.
- **LYMPH** : Lymphomes.
- **WBMT** : *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplant.*



Le myélome multiple (MM) est une prolifération plasmocytaire maligne diffuse, caractérisée par l'infiltration néoplasique initiale de la moelle osseuse et de l'os, et la production d'une immunoglobuline monoclonale complète ou des chaînes légères monoclonales détectables dans le sang et/ou les urines.¹ Il représente environ 10% des hémopathies malignes et 1% de tous les cancers.²

Chez les patients atteints de MM et éligibles à une greffe, la prise en charge actuelle consiste en une chimiothérapie d'induction de 3 à 4 cycles suivie d'une Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT), un traitement de consolidation et enfin un traitement d'entretien.³ L'ASCT améliore la survie globale par rapport à la chimiothérapie conventionnelle seule,⁴⁻⁶ mais ne permet pas d'obtenir une guérison. Le MM demeure encore une maladie incurable.⁷

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) après intensification thérapeutique consiste en l'administration d'une chimiothérapie intensive, extrêmement aplasante, suivie de la réinjection d'un greffon autologue de cellules souches hématopoïétiques qui permet la reconstitution hématologique.⁸ Contrairement à l'allogreffe, il n'y a pas d'effet antitumoral propre du greffon.

L'ASCT s'est vite imposée comme un moyen thérapeutique fondamental dans le Myélome. Mais sa complexité, son coût et la nécessité d'un plateau technique chevronné font qu'elle reste encore inaccessible pour la plupart des pays en cours de développement. Au cours des deux dernières décennies, ces mêmes pays se sont vus contraint de simplifier l'ASCT et d'en réduire le coût.⁹

Il s'est avéré qu'une économie atteignant 30% peut être obtenue au dépend de la cryoconservation.¹⁰ Car si le concept actuel de cryopréservation par congélation à vitesse régulée (*controlled-rate freezing*) a été introduit en 1988 aux Etats-Unis,¹¹ la question qui se

pose encore est : « Doit-on toujours congeler les cellules souches hématopoïétiques pour une autogreffe ?¹² »

Plusieurs centres à travers le monde ont commencé à réaliser des Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques sans cryoconservation pour répondre aux interrogations portant sur sa faisabilité et son innocuité. Depuis l'an 1999, les études publiées concernant spécifiquement le Myélome Multiple indiquent qu'il s'agit bien d'une technique simple, efficace, sûre et moins coûteuse.¹³

Cependant, les organismes officiels sont restés longtemps indifférents, ne produisant pas de *Guidelines* concernant l'usage de cellules souches non-cryopréservées.¹⁴ L'enjeu est pourtant grand en vue de la possibilité d'étendre les autogreffes aux centres manquant de moyens techniques ou financiers ; et de rendre accessible l'ASCT aux patients nécessiteux, surtout dans les pays en cours de développement comme le nôtre.

En 2013, la région Afrique/Méditerranée orientale comptabilisait seulement 3% de toutes les greffes de cellules souches hématopoïétiques faites dans le monde.¹⁵

Au Maroc, l'ASCT a commencé en 2004. Actuellement, elle est assurée par 7 centres de greffe (dont 3 du secteur public et 4 du secteur privé).¹⁶ Depuis son début jusqu'à 2017 : 615 ASCT ont été réalisées dans tout le Royaume (dont 365 au secteur public), avec comme première indication le MM à 56%.

Les objectifs de ce travail sont :

- Evaluer la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité de l'Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques sans cryoconservation dans le Myélome Multiple à travers une étude de série de cas.
- Compiler les résultats d'études similaires provenant d'autres pays en cours de développement et les comparer avec notre étude.



Rappels :

A propos du MM et de l'ASCT.

I- Epidémiologie :

Le registre des cancers de Rabat montre qu'en 2005 l'incidence du MM était de 2,12 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez les hommes, et de 0,94 pour 100 000 habitants chez les femmes.¹⁷

La médiane d'âge au diagnostic est de 66 ans avec seulement 2% des patients ayant moins de 40 ans.¹⁸

II- Etats précancéreux :

Il est actuellement établi que le MM évolue en 3 phases :

- D'abord un état pré-cancéreux : la gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) dont le risque de progression en MM est d'environ 1% par an.
- Le MM asymptomatique ou SMM (*Smoldering MM*) dont le risque de progression vers un MM symptomatique est d'environ 10% par an.
- Et enfin le MM symptomatique.

III- Circonstances de découverte :

Les circonstances de découvertes les plus communes du MM sont : Une altération de l'état général (l'asthénie surtout) et les douleurs osseuses.

IV- Clinique :

Le tableau classique est fait de 3 syndromes principaux :

➤ Le syndrome osseux :

Cliniquement, les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70% des patients. Elles sont de types inflammatoire, profondes, intenses et intéressent surtout le squelette axial : Rachis, bassin et côtes. Les fractures pathologiques spontanées sont notées chez un tiers des patients, et les tumeurs osseuses (plasmocytomes) sont possibles.

Radiologiquement, la radiographie conventionnelle reste la référence. L'IRM est plus sensible et réservée en cas de doute diagnostic ou de complications neurologiques telles que les compressions médullaires. Les signes radiologiques essentiels sont les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) ou ostéoporotiques. Il n'y a pas d'indication pour la scintigraphie car il n'y a pas de fixation.

Récemment, la Tomodensitométrie par Emission de Positron au 18-Fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) a permis de mieux visualiser des atteintes myélomateuses osseuses et extra osseuses et de suivre leurs évolutions.

➤ **Le syndrome biochimique :**

On retrouve d'abord les phénomènes directement liés à la présence de la protéine monoclonale sérique :

- La vitesse de sédimentation globulaire (VS) est souvent élevée (> 50 mm à la première heure) ou très élevée (> 100 mm).
- Une hyperprotidémie peut être aussi retrouvée. Cette protéine monoclonale est mise en évidence à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) par l'apparition d'un pic monoclonal à base étroite qui migre le plus souvent dans la zone des γ -globulines ou des β -globulines. Ce pic peut être quantifié par immunosoustraction.
- L'immunofixation des protéines sériques permet de caractériser et de typer l'Ig monoclonale (IgG dans 60% des cas, IgA dans 30% des cas et FLC dans 10% des cas).
- Le dosage pondéral des Ig quantifie les différents types d'immunoglobulines et pourrait retrouver l'effondrement des autres classes d'Immunoglobulines. Toutefois, il n'a pas d'intérêt dans le diagnostic et la surveillance du MM.
- La protéinurie de 24h peut être positive et mettre en évidence une protéinurie de Bence Jones. Celle-ci correspond à la présence de chaînes légères dans les urines qui confirme l'existence d'une tubulopathie myélomateuse.

Le cas du MM à chaînes légères est particulier : On ne retrouve pas d'élévation de la VS ni la présence d'un pic monoclonal. L'électrophorèse des protéines sériques est soit normale, soit retrouve une hypogammaglobulinémie. Le dosage des chaînes légères libres (FLC) est alors indispensable pour poser le diagnostic et suivre l'évolution de la maladie.

Une augmentation de la créatinémie et de la calcémie font partie des critères d'atteinte d'organes (CRAB).

➤ **Le syndrome hématologique :**

L'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme est l'anémie qui est souvent normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative. La leucopénie et la thrombopénie sont rares. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer progressivement jusqu'à une pancytopénie franche.

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic. Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Ces plasmocytes sont souvent d'aspect dystrophique.

Plus rarement lorsqu'il n'est pas concluant, la biopsie ostéomédullaire (BOM) est nécessaire pour mettre en évidence cette infiltration tumorale.

Le prélèvement de moelle osseuse permet la réalisation du caryotype médullaire et surtout l'étude par hybridation in situ fluorescente (FISH), qui fournit d'importantes informations pronostiques et permet la stadification du risque. On retrouve la présence d'une trisomie dans 40% des cas ou une translocation du locus de la chaîne lourde l'Ig dans le chromosome 14q32 dans 30% des cas.¹⁸ La délétion 17p, est un marqueur de mauvais pronostic, elle est retrouvée dans environ 10% des cas.¹⁹

V- Critères diagnostiques :

Etablis par l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), ils ont été actualisés en 2014.²⁰

Ces 2 critères doivent être remplis :

- 1) Plasmocytose médullaire clonale dystrophique $\geq 10\%$; ou Plasmocytome osseux ou extra-médullaire confirmé par biopsie.
- 2) Au moins un ou plusieurs de ces évènements qui définissent le Myélome :
 - Une preuve qui indique une atteinte d'organe spécifique au MM (CRAB) :
 - Hypercalcémie : Calcémie supérieure à 110mg/L (ou > 2.75 mmol/L) ; ou une calcémie supérieure de 10mg/L en dessus de la limite normale supérieure.
 - Insuffisance rénale : Clearance de la créatinine < 40 mL/min ; ou Créatininémie > 20 mg/L (> 177 µmol/L).
 - Anémie : Hémoglobine < 10 g/dL ; ou hémoglobine inférieure de 2g/dL en dessous de la limite normale inférieure.
 - Lésions osseuses : 1 ou plusieurs lésions ostéolytiques sur radiographie standard, TDM ou TEP-DFG.
 - Une plasmocytose médullaire clonale dystrophique $\geq 60\%$.
 - Le Ratio des chaînes légères libres (*FLC Ratio*) ≥ 100 .
 - Plus d'une lésion focale sur l'IRM (dont la taille > 5 mm).

L'IMWG a également établis des critères pour les états pré-cancéreux liés au Myélome Multiple. (Voir Annexe 1)

VI- Classifications :

➤ Durie et Salmon :

La classification de Durie et Salmon reflète la masse tumorale en considérant les paramètres usuels qui lui sont liés. (Tableau 1)

Stades	Critères	Masse tumorale (cellules x 10 ¹² /m ²)
I	Hb > 10 g/dL	< 0,6 (Faible)
Tous les critères suivants	Ca ⁺⁺ < 120 mg/L Rx normales ou 1 lésion Faible production de protéine monoclonale : - IgG plasmatique < 50g/L - IgA plasmatique < 30g/L - Bence Jones uniraire < 4g/24H	
II		Entre 0,6 et 1,2 (Intermédiaire)
Ni Stade I ni Stade III		
III	Hb < 8,5 g/dL	> 1,2 (Elevée)
Un seul des critères suivants	Ca ⁺⁺ > 120 mg/L Au moins 3 lésions ostéolytiques à la Rx Grande production de protéine monoclonale : - IgG plasmatique > 70g/L - IgA plasmatique > 50g/L - Bence Jones uniraire > 12g/24H	

Tableau 1 – Classification Durie et Salmon du Myélome Multiple (1975).²¹

➤ **International Staging System (ISS) :**

Cette classification à un intérêt pronostique, et comporte des paramètres qui sont faciles à évaluer : La β_2 -microglobuline sérique (β_2m) et l'Albuminémie. (Tableau 2)

Stades	Critères	Survie médiane (en mois)
I	$\beta_2m < 3,5$ mg/L Albuminémie > 35 g/L	62
II Ni Stade I ni Stade III	$\beta_2m > 3,5$ mg/L Albuminémie < 35 g/L	44
	β_2m entre 3,5 et 5,5 mg/L	
III	$\beta_2m > 5,5$ mg/L	29

Tableau 2 – Classification ISS du Myélome Multiple (2005).²²

➤ **Revised International Staging System (R-ISS) :**

Cette classification combine les éléments liés à la charge tumorale (ISS) et le profil de biologie moléculaire (Anomalies du caryotype et l'élévation des Lactates Déshydrogénase LDH), pour créer un indice pronostique uniciste utile pour la prise en charge thérapeutique. (Tableau 3)

Stades	Critères	Fréquence (% des patients)	Taux de survie à 5 ans (%)
I	- ISS Stade I. - Pas d'anomalie cytogénétique à haut risque. - LDH normaux.	28	82
II	Ni Stade I ni Stade III	62	62
III	- ISS Stade III. - Anomalie cytogénétique à haut risque [t(4 ;14), t(14 ;16) ou del(17p)] Ou LDH élevés.	10	40

Tableau 3 : Classification R-ISS du Myélome Multiple (2015).²³

VII- Principes du traitement :

VII.1) Buts :

Etant une maladie incurable, l'objectif du traitement est d'obtenir la rémission la plus prolongée possible.

VII.2) Moyens symptomatiques : Toujours de mise.

- Antalgiques : Tous les paliers peuvent être utilisés en évitant les AINS à cause de leur toxicité rénale.
- Transfusion et érythropoïétine : à cause du risque thrombotique, l'utilisation de l'érythropoïétine n'est pas recommandée au cours des premiers mois de traitement.
- Hyperhydratation et bisphosphonates : en cas d'hypercalcémie.
- L'insuffisance rénale est souvent réversible avec la mise en route de la chimiothérapie, une bonne hydratation et la correction d'une éventuelle hypercalcémie. Des séances de dialyse sont parfois nécessaires dans les atteintes avancées.
- La prophylaxie thromboembolique : le MM est une pathologie hautement thrombogène, une prophylaxie par une héparine à bas poids moléculaire (HBPM) est indispensable.
- Prophylaxie anti virale et anti pneumocystose : à cause de l'hypogammaglobulinémie, la corticothérapie au long cours et le traitement par chimiothérapie, une prophylaxie antivirale par de l'Aciclovir ou du Valaciclovir ainsi qu'une prophylaxie anti pneumocystose par du Triméthoprime-Sulfaméthoxazole est nécessaire.
- La radiothérapie localisée : Dans un but antalgique ou en cas de plasmocytome compressif.

VII.3) Moyens curatifs :

- La corticothérapie : dexaméthasone ou prednisone/prednisolone.
- La chimiothérapie standard :
 - ✓ Melphalan (orale)
 - ✓ Cyclophosphamide (orale)
 - ✓ Autres : doxorubicine, vincristine.
- Immunomodulateurs : Les IMiD.
 - ✓ Thalidomide
 - ✓ Lénalidomide (REVLIMID®)
 - ✓ Pomalidomide
- Les inhibiteurs du protéasome :
 - ✓ Bortezomib (VELCADE®)
 - ✓ Carfilzomib
 - ✓ Ixazomib (Orale)
- Anticorps monoclonaux :
 - ✓ Daratumumab (Anti-CD38)
 - ✓ Elotuzumab (Anti-SLAMF7)
- Thérapies cellulaires :
 - ✓ Autogreffe de moelle osseuse.
 - ✓ Allogreffe de moelle osseuse.

VII.4) Indications :

Il est admis qu'il n'y a pas d'indication à instituer la chimiothérapie chez les patients asymptomatiques à faible masse tumorale (SMM). Le traitement doit être entrepris « ni trop tôt, ni trop tard ».²⁴

➤ **Stratégie thérapeutique** :²⁵

Chez le sujet jeune sans comorbidités, la stratégie thérapeutique dans le Myélome Multiple comporte 4 phases :

- Un traitement d'induction : de 3 ou 4 cycles, utilisant l'association d'au moins 3 médicaments dont la dexaméthasone (une tripléte).
- Une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Un traitement de consolidation : de 2 cycles utilisant souvent les mêmes molécules utilisées durant l'induction.
- Et enfin un traitement d'entretien.

Concernant le sujet âgé ou en présence de comorbidité, l'autogreffe de CSP est contre indiquée. Ces patients bénéficient d'un protocole de chimiothérapie moins toxique.

VII.5) La procédure standard de l'ASCT :

Elle passe par les étapes suivantes :

VII.5.1) La mobilisation :

Elle requiert l'utilisation d'un facteur de croissance, le G-CSF essentiellement, qui stimule le contingent granuleux médullaire et mobilise les cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique.²⁶ Celui-ci peut être utilisé seul (en *steady state*) ou en post chimiothérapie (souvent après une cure de cyclophosphamide).

Le plerixafor (un inhibiteur du CXCR4) permet de rompre les attaches des cellules souches médullaire afin de « booster » la mobilisation. Mais celui-ci est cher (80 000dh l'injection).

VII.5.2) La collecte du greffon :

Après la vérification du taux de cellules CD34+ circulantes, le greffon est collecté par cytophérèse à l'aide d'un séparateur de cellules à flux continu.

Il s'agit donc de cellules souches provenant de sang périphérique (PBSC) et non de la moelle. La richesse du greffon est ensuite contrôlée afin de garantir une bonne reconstitution hématologique.

VII.5.3) La cryoconservation :

Du fait que la réinjection est souvent différée, le greffon est alors congelé par des techniques d'azote en phase liquide à -80°C voire à -196°C , ou idéalement en vapeur d'azote à -156°C .²⁷Un cryoprotecteur, le diméthylsulfoxyde (DMSO), est ajouté pour éviter la formation de cristaux de glace. Cette préservation permet aussi d'avoir un greffon directement accessible en cas de rechute.

VII.5.4) Le conditionnement :

C'est l'élément essentiel de l'efficacité antitumorale de l'autogreffe. Il s'agit d'une chimiothérapie à haute dose (CHD) dont la composition dépend de la nature de la maladie : Hémopathies malignes, certaines tumeurs solides ou pathologies auto-immunes.

Dans le myélome multiple le protocole de référence est le Melphalan en perfusion de 30 minutes à la dose de 200 mg/m^2 (en l'absence d'insuffisance rénale).

VII.5.5) La réinjection et la surveillance :

La CHD est myélo-suppressive et extrêmement hémato-toxique. La réinjection du greffon autologue riche en cellules souches constitue alors un véritable sauvetage de la fonction médullaire.

Cette reconstitution hématologique dure plusieurs jours, imposant une surveillance très rapprochée du patient durant la période d'aplasie. Elle nécessite parfois souvent un support transfusionnel, ainsi que la prévention des autres complications liées à la chimiothérapie (mucites, nausées/vomissements et diarrhées...).

L'ASCT est une procédure dont le risque de mortalité qui lui est directement lié est de l'ordre d'un peu moins de 3%.⁸

L'ASCT a permis d'atteindre une survie globale médiane du MM supérieure à 5 ans, soit 2 à 3 ans supérieure à celle observée après traitement conventionnel.²⁸

VII.6) Le passage vers une ASCT sans Cryoconservation :

Deux faits vont encourager cette transition :

- 1) L'Association Américaine des Banques de Sang (AABB) affirme que les cellules souches provenant du sang périphérique peuvent survivre au moins 5 jours même lorsqu'elles sont stockées dans un réfrigérateur simple à 4°C.²⁹ D'autres études minutieuses au laboratoire ont confirmé cela en prouvant qu'elles ne subissent pas de modifications majeures.³⁰
- 2) En ce qui concerne le Myélome Multiple surtout, le médicament utilisé pour le conditionnement est le Melphalan à forte dose. Il présente l'avantage d'avoir une demi-vie d'élimination rapide d'environ 60 minutes, permettant une réinjection du greffon dès la 8^{ème} heure.³¹



*Matériel
et Méthodes*

I- Type, lieu et période d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective d'une série de 21 cas atteints de MM ayant bénéficié d'une ASCT sans cryoconservation, réalisée au sein du service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, étalée sur une période de 4 ans et 3 mois allant d'Avril 2015 à Juin 2019.

II- L'échantillon :

II.1) Critères d'inclusion :

- Les patients dont le diagnostic de Myélome Multiple était posé selon les critères de l'IMWG³² (Voir Rappel).
- Les patients éligibles à une ASCT¹⁸ :
 - Age \leq 70 ans.
 - Bon état général (ou *performance status*) dont l'échelle ECOG/OMS est inférieure ou égale à 2.³³
 - Absence de comorbidités lourdes et une Fraction d'éjection cardiaque supérieure à 60%.
- Les patients dont le greffon n'a subi aucune méthode de cryoconservation.

II.2) Critères d'exclusion :

- Les patients ayant bénéficié d'une ASCT avec cryoconservation.

III- La méthode d'intervention : Protocole de l'ASCT.

III.1) Avant et en préparation de l'autogreffe :

➤ *Evaluation du terrain et Stadification de la Maladie* :

L'âge au diagnostic, le sexe et le *performance status* selon l'échelle ECOG/OMS des patients ont été recueillis. Le stade de la maladie a été établi selon la classification IMWG 2014, Durie-Salmon et l'ISS (Voir Rappel). Une étude cytogénétique par FISH pour aider à la stratification du risque a été effectuée autant que possible.

➤ *Protocole d'induction* :

Initialement à la suite du diagnostic, les schémas de chimiothérapie utilisés comportent 3 à 4 cycles de :

- **VTD** : Bortézomib (VELCADE®), Thalidomide, Dexaméthasone.
- **CTD** : Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone.
- **VCD** : Bortézomib (VELCADE®), Cyclophosphamide, Dexaméthasone. Ce protocole est utilisé surtout chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale.

➤ *Réponse au traitement avant l'ASCT* :

La réponse au traitement d'induction est définie par les critères de l'IMWG,³⁴ elle est classée ainsi :

- **Réponse complète (CR ou *complete response*)** : Immunofixation négative.
- **Très bonne réponse partielle (VGPR ou *very good partial response*)** : Réduction \geq à 90% de la protéine monoclonale.
- **Réponse partielle (PR ou *partial response*)** : Réduction \geq à 50% de la protéine monoclonale.
- **Maladie stable (SD ou *stable disease*)** : N'atteignant pas les critères pour CR, VGRP ni PR.

III.2) Mobilisation, collecte et conservation du PBSC :

Ces étapes se sont déroulées de la même manière pour tous les cas étudiés.

- ***La mobilisation :*** Elle a été réalisée par le G-CSF uniquement, administré à raison de 2 injections sous-cutané par jour à la dose de 10µg/Kg par jour pendant les 4 jours qui précèdent le prélèvement des CSP.
- ***Le prélèvement des CSP :*** Il est obtenu par cytophérèse à l'aide d'un séparateur de cellules à flux continu. L'objectif étant d'obtenir une richesse supérieure ou égale à 2 x 10⁶ CD34 / Kg.
Lorsque cet objectif n'est pas atteint, une deuxième cytophérèse est réalisée le lendemain.
- ***La conservation :*** Réalisée à une température de 4°C dans un réfrigérateur conventionnel de banque de sang.

III.3) Conditionnement :

Réalisé à J-1 (soit la veille de la réinjection des CSP) ; Il consiste en une seule perfusion de 30 minutes de Melphalan à la dose de 200 mg/m². En cas d'insuffisance rénale, la dose est réduite à 140 mg/m².

Le jour de la réinjection du greffon non cryoconservé est considéré comme J0.

IV- Les critères de jugements :

IV.1) Le succès ou l'échec de la greffe :

➤ *Succès de la greffe :*

Le succès de l'ASCT est corrélé à la récupération et la greffe des neutrophiles. Elle est définie par le premier des 3 jours consécutifs avec un nombre absolu de PNN \geq 500/ μ L sans déclin ultérieur.

Le premier jour de la neutropénie (PNN<500/ μ L) après l'ASCT signe le début de l'aplasie, il est noté pour en déduire la durée totale de la neutropénie jusqu'à la reconstitution.

➤ *Echec de la greffe :*

L'échec de la greffe est défini par l'incapacité d'atteindre un taux de polynucléaires neutrophiles $>$ 500/ μ L à J28 de l'ASCT.

IV.2) Conséquences immédiates de l'ASCT :

IV.2.1) Toxicités :

➤ *Toxicités hématologiques :*

En post-greffe, une numération formule sanguine est réalisée trois fois par semaine. En cas de thrombopénie inférieure à 20 000/ μ L ou de signes hémorragiques, les patients étaient transfusés par 1 culot plaquettaire d'aphérèse irradiés ou 10 culots plaquettaires standards irradiés (selon les disponibilités). En cas d'anémie post chimiothérapie inférieure à 8g/dL les patients étaient transfusés par 2 culots globulaires phénotypés, déleucocytés et irradiés. La consommation en produits sanguins de notre série de patients a été mentionnée dans l'étude.

➤ *Toxicités extra hématologiques :*

Le premier évènement à guetter était la neutropénie fébrile. Les épisodes fébriles ont été définis et classifiés selon le consensus de l'*Immunocompromised Host Society* en³⁵: Infection documentée microbiologiquement ou cliniquement et Fièvre inexplicée.

Toute dysfonction non-hématologique était considérée comme une toxicité liée à la chimiothérapie à haute dose, sauf si elle pouvait être expliquée par une autre cause évidente et claire. Elles sont rapportées au cours de la période d'hospitalisation, et gradées selon les critères de Seattle comme suit^{36, 37} :

- **Grade 0** : Absence de toxicité.
- **Grade 1** : Toxicité complètement réversible sans intervention spécifique.
- **Grade 2** : Toxicité ne menaçant pas le pronostic vital mais nécessitant des mesures spécifiques pour être inversée.
- **Grade 3** : Toxicité menaçant le pronostic vital, mais réversible.
- **Grade 4** : Toxicité mortelle.

Les principales toxicités consignées étaient : Les mucites, les vomissements et les diarrhées.

IV.2.2) Décès lié à l'ASCT (TRM) :

Le décès lié à l'ASCT (*Transplant related mortality* ou TRM) est défini comme la survenue d'un décès de toute cause autre que la rechute ou la progression de la maladie dans les 100 premiers jours suivant l'ASCT.

IV.2.3) Réponse après l'ASCT et comparaison :

La réponse après l'ASCT a été déterminée selon les mêmes critères de l'IMWG utilisés avant celle-ci (*Voir Page 19*). Le statut de la maladie est encore une fois classé en : Réponse complète (CR), Très bonne réponse partielle (VGPR) ou Réponse partielle (PR).

Ensuite, ce statut de la maladie a été comparé à celui avant l'ASCT pour constater finalement s'il y a eu :

- Une « **Amélioration** » : Lorsque la réponse devient meilleure (*Exemple* : de VGPR à CR).
- Une « **Stabilisation** » : Lorsque la réponse reste la même (*Exemple* : de VGPR à VGPR).
- Une « **Détérioration** » : Lorsque la réponse devient moindre (*Exemple* : de VGPR à PR).

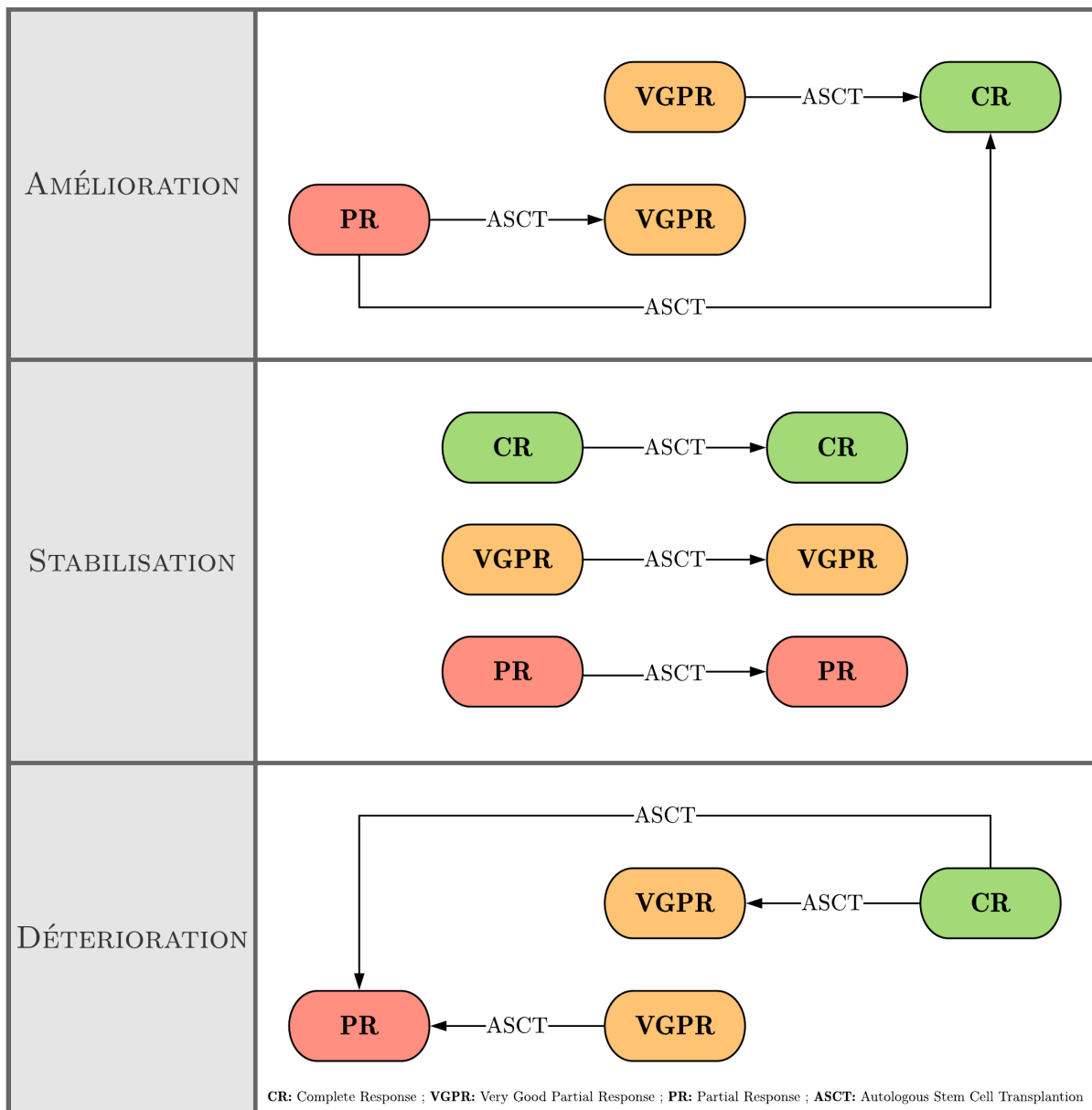


Figure 1 : Schéma de la comparaison du statut de la maladie avant et après ASCT.

V- Méthodes statistiques :

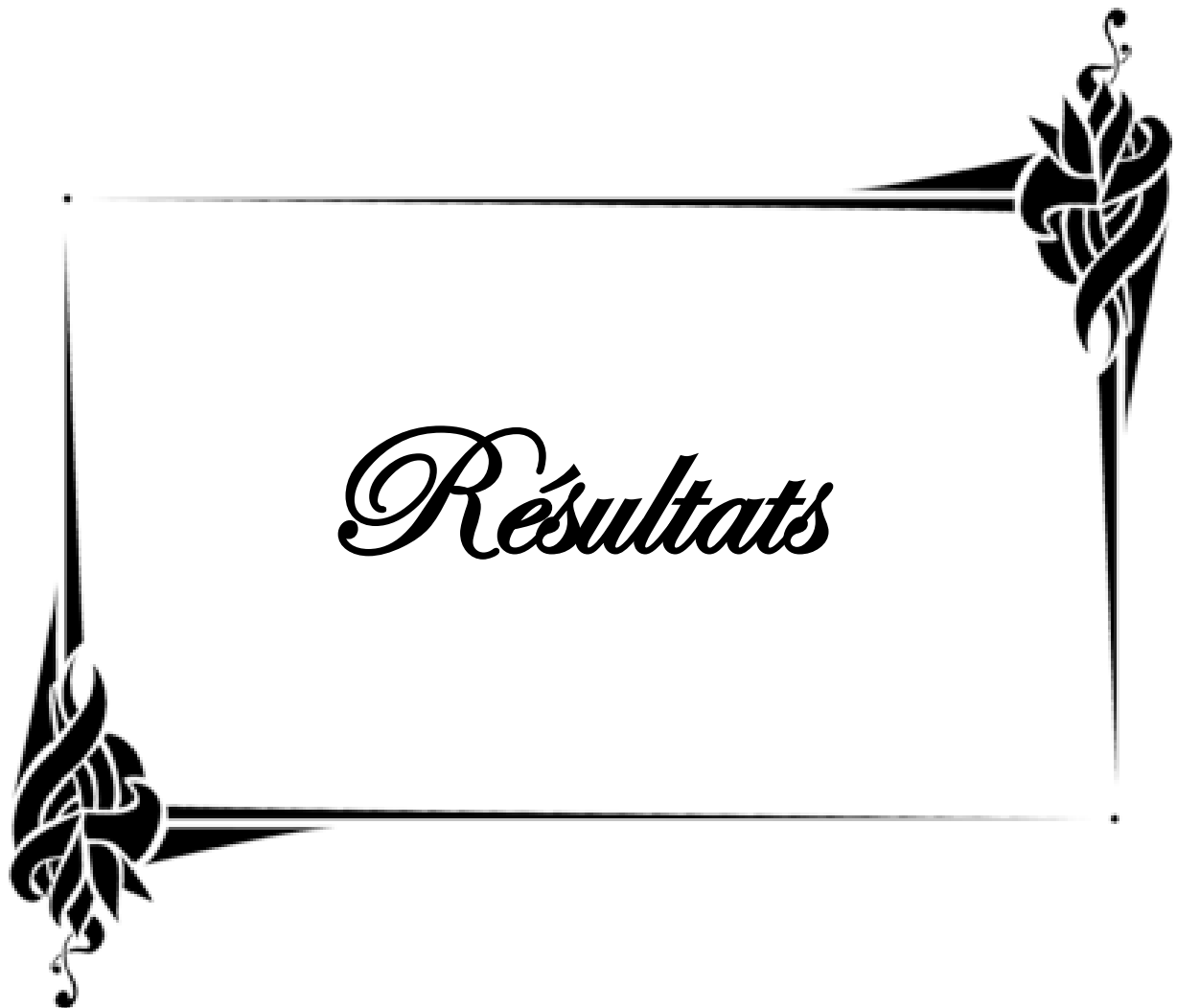
Les données cliniques ainsi que le suivi des patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux hospitaliers et des dossiers de suivi ambulatoire. Une fiche d'exploitation a été dressée pour renseigner ces données (Voir Annexe 2).

Une tabulation des caractéristiques cliniques et des résultats a été réalisée sur le logiciel Microsoft Excel 2016. L'analyse des données a été faite par des statistiques descriptives en utilisant le logiciel IBM SPSS ; les données sont présentées sous forme de fréquence (pourcentage) ou de médiane (extrêmes).

VI- Considérations éthiques :

Les patients n'étaient pas tenus de donner leur consentement éclairé à l'étude car l'analyse a utilisé des données cliniques anonymes qui ont été obtenues après que chaque patient ait accepté le traitement par consentement écrit.

Aucun conflit d'intérêt n'est à déclarer.



I- L'échantillon :

Durant la période de l'étude, **21 patients** dont le diagnostic de Myélome Multiple a été confirmé, ont bénéficié d'une Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sans cryoconservation et constituent la population étudiée.

II- Caractéristiques générales :

Parmi les 21 patients inclus, 12 étaient de sexe masculin (57%) et 9 étaient de sexe féminin (43%), soit un sexe-ratio de 1,33.

L'âge médian au diagnostic de MM était de **58 ans** (extrêmes : 34 – 63 ans).

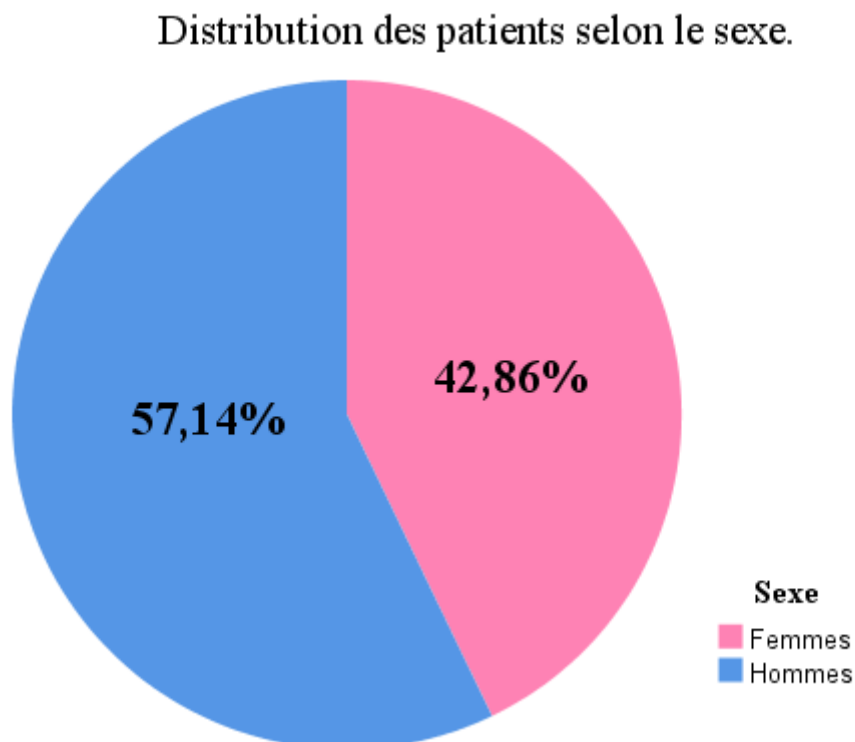


Figure 2 : Diagramme circulaire montrant la répartition des patients selon le sexe.

Concernant la classification **Durie-Salmon** : 2 patients (9,5%) étaient au stade I, 1 patient (4,8%) était au stade II et 18 patients (85,7%) étaient au stade III.

Concernant la classification **ISS** : 7 patients (33,3%) étaient au stade I, 9 patients (42,9%) étaient au stade II et 5 patients (23,8%) étaient au stade III.

Concernant la classification **ECOG/OMS** au moment de l'autogreffe : 5 patients (23,8%) étaient au stade 0, 14 patients (66,7%) étaient au stade 1 et 2 patients (9,5%) étaient au stade 2.

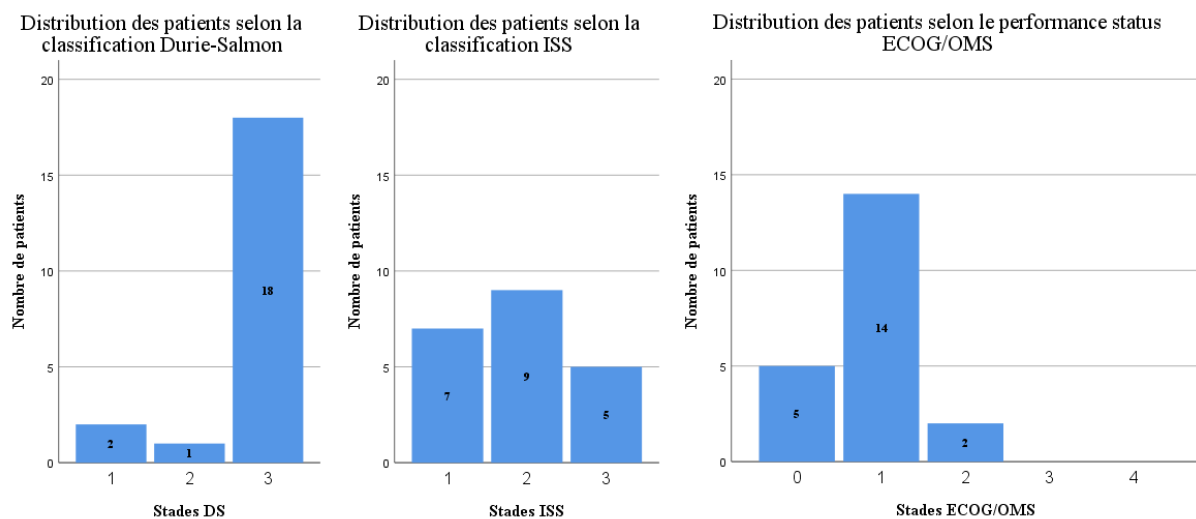


Figure 3 : Schémas de la répartition des patients selon les 3 classifications utilisées.

L'analyse cytogénétique du **caryotype par FISH** a été réalisée chez 12 patients. Elle est revenue normale chez 9 patients (42,9%), de mauvais pronostic chez 1 patient (4,8%) et un échec de la FISH a été noté chez 2 patients (9,5%).

L'ensemble des caractéristiques générales des patients est résumé dans le Tableau 4.

Caractéristiques		Valeur (n)	%
Médiane d'âge au diagnostic, ans (extrêmes)		58 (34 – 63)	
Sexe	Masculin	12	57
	Féminin	9	43
DS	Stade I/II	3	14,3
	Stade III	18	85,7
ISS	I	7	33,3
	II	9	42,9
	III	5	23,8
ECOG PS	0-1	19	90,5
	2	2	9,5
FISH	Normale	9	42,9
	Mauvais pronostic	1	4,8
	Echec/Non faite	11	52,4

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients étudiés.

III- Avant et en Préparation de l'ASCT :

Les schémas de chimiothérapie combinée d'induction incluaient :

- **VTD** chez 15 patients (71,4%).
- **CTD** chez 4 patients (19%).
- **VCD** chez 1 patient (4,8%).
- **VD** chez 1 patient (4,8%).

Répartition des différents protocoles de chimiothérapie utilisés pour l'induction.

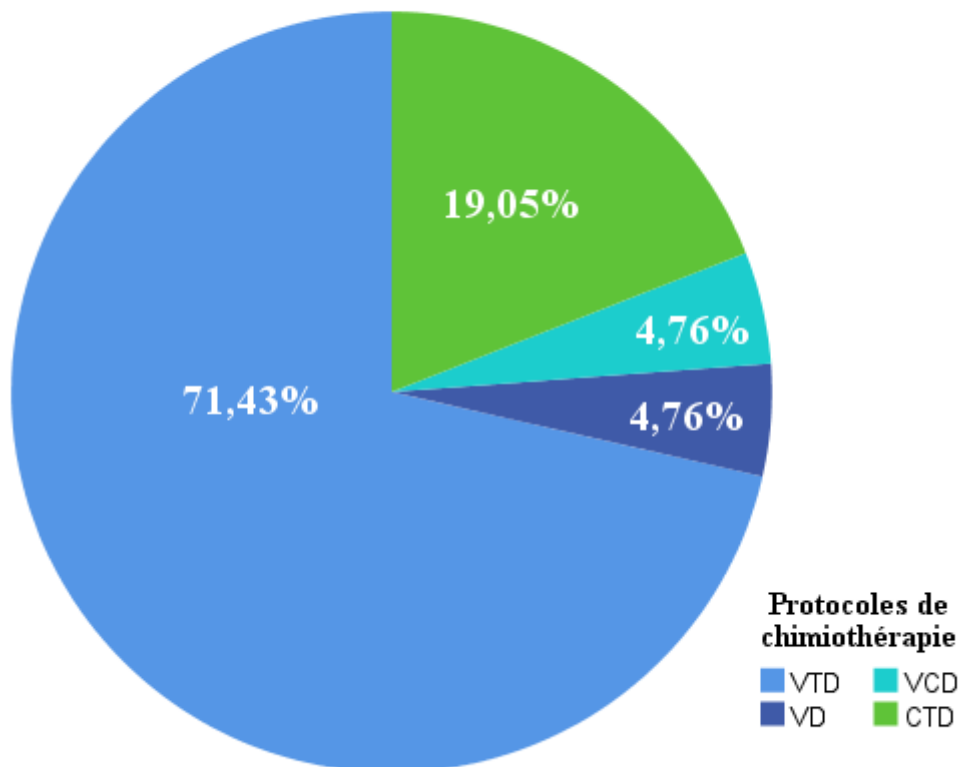


Figure 4 : Diagramme circulaire montrant la répartition des protocoles de chimiothérapie utilisés pour l'induction.

Le taux de réponse globale à l'induction était de 100%. On note une :

- **Réponse complète (CR)** chez 1 patient (4,8%).
- **Très bonne réponse partielle (VGPR)** chez 12 patients (57,1%).
- **Réponse partielle (PR)** chez 8 patients (38,1%).

Ce qui fait un taux de **CR+VGPR** de : **61,9%**.

Répartition de la réponse globale après l'induction.

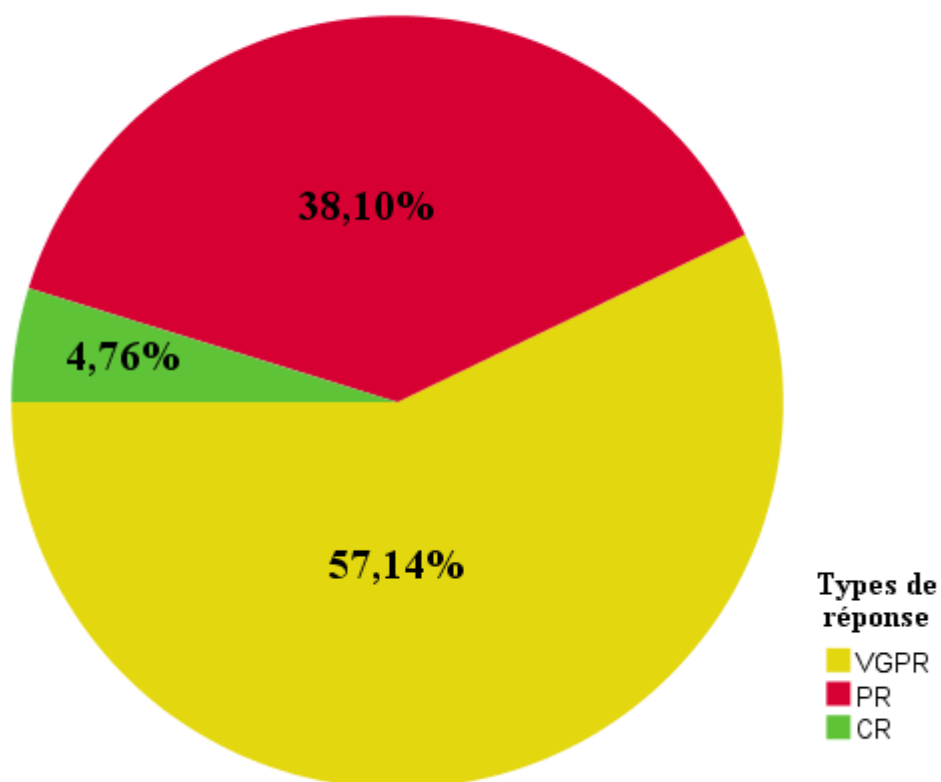


Figure 5 : Diagramme circulaire montrant la répartition de la réponse globale à l'induction (Avant l'ASCT).

La mobilisation a été réalisée par du **GCS-F seul** chez 100% des patients.

Une médiane d'une **cytaphérèse** a été effectuée (extrêmes : 1 – 2). 13 patients (61,9%) ont nécessité une seule séance et 8 patients (38,1%) ont nécessité 2 séances.

Le taux médian de la **richesse du greffon** en cellules CD34 était de **4,22 x 10⁶ CD34 / Kg** (extrêmes : 2,23 – 12,20). Les greffons ont été conservés de **24 à 48h**.

La chimiothérapie à haute dose du conditionnement a consisté en une seule perfusion de **Melphalan à la dose de 200 mg/m²** chez 20 patients. Un patient a reçu 140 mg/m² à cause d'une insuffisance rénale

IV- Au cours et conséquences immédiate de l'ASCT :

Le délai médian entre le diagnostic et l'ASCT était de 5,5 mois (extrêmes : 2 – 46).

Tous les patients ont reçu le G-CSF une fois par jour pendant la période d'aplasie.

En excluant les patients décédés, la **durée médiane jusqu'à la greffe des neutrophiles** (*Time to neutrophil engraftment*) était de **11 jours** (extrêmes : 10 – 18). Au sein de cette période, la durée médiane de la neutropénie était de 7 jours (extrêmes : 5 – 13).

Concernant la **consommation en produits sanguins** : 11 patients (52,4%) ont nécessité une transfusion par des culots globulaires (CG) avec une médiane de 2 culots globulaires (extrêmes : 2 – 4) ; et 16 patients (76,2%) ont été transfusés par concentrés plaquettaires (CP) avec une médiane de 2 épisodes de transfusion en plaquettes (extrêmes : 1 – 4).

La **neutropénie fébrile** était absente chez 5 patients (23,8%), elle a été notée chez 16 patients (76,2%), dont 9 (42,9%) étaient des infections documentées et 7 (33,3%) étaient des fièvres inexpliquées.

Concernant les toxicités extra-hématologiques :

- Une **mucite** a été observée chez 6 patients (28,6%), dont une était de grade 3/4 (4,8%).
- Les **vomissements** ont été observés chez 7 patients (33,3%), dont 2 étaient de grade 3/4 (9,5%).
- Les **diarrhées** ont été observées chez 8 patients (38%), dont 2 étaient de grade 3/4 (9,5%).

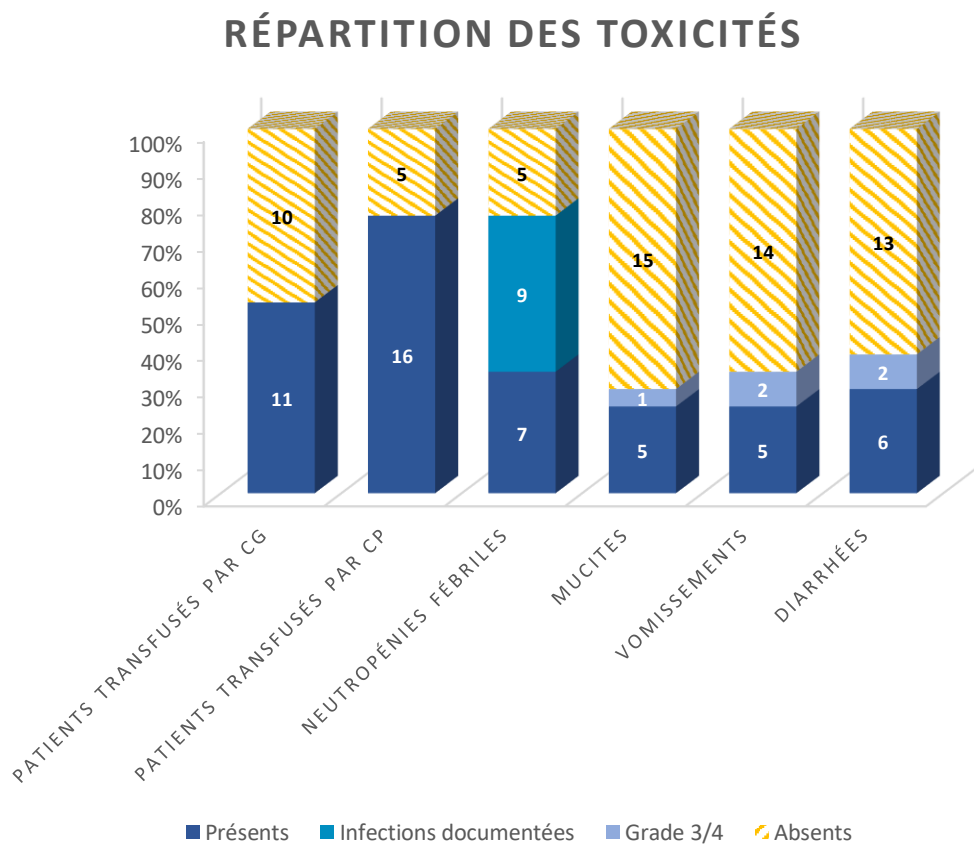


Figure 6 : Diagramme illustrant les toxicités hématologiques et extra-hématologiques.

Tous les patients sont restés hospitalisés jusqu'à la sortie d'aplasie et jusqu'à ce qu'ils soient jugés cliniquement aptes à sortir.

Aucun des patients n'a reçu une double autogreffe ou une greffe en tandem.

L'ensemble des modalités avant et au cours de l'ASCT sont regroupées dans le Tableau 5.

Caractéristiques		Valeur (n)	%	
<u>Avant l'ASCT</u>	Schémas de chimiothérapie d'induction	VTD	15	71,4
		CTD	4	19%
		VCD	1	4,8
		VD	1	4,8
	Statut de la maladie	CR	1	4,8
		VGPR	12	57,1
		PR	8	38,1
	Type de mobilisation	G-CSF uniquement	21	100
	Sessions de cytophérèse	1	13	61,9
		2	8	38,1
La médiane de la richesse du greffon en cellules CD34, 10⁶/Kg (extrêmes)		4,22 (2,23 – 12,20)		
Chimiothérapie à Haute Dose	Melphalan 200mg/m ²	20	95,2	
	Melphalan 140mg/m ²	1	4,8	
<u>Au cours de l'ASCT</u>	Délai médian entre le diagnostic et l'ASCT, mois		5,5 (2 – 46)	
	Durée médiane de la greffe des neutrophiles, jours		11 (10 – 18)	
	Support transfusionnel	Médiane de CG	2 (2 – 4)	
		Médiane d'épisodes de transfusion en CP	2 (1 – 4)	
	Neutropénie fébrile	Absente	5	23,8
		Infection documentée	9	42,9
		Fièvre inexpliquée	7	33,3
	Mucite	Absente	15	71,4
		Présente, de grade 1/2	5	23,8
		Présente, de grade 3/4	1	4,8
	Vomissements	Absents	14	66,7
		Présents, de grade 1/2	5	23,8
		Présents, de grade 3/4	2	9,5
	Diarrhées	Absentes	13	62
Présentes, de grade 1/2		6	28,5	
Présentes, de grade 3/4		2	9,5	

Tableau 5 : Les modalités avant et au cours de l'ASCT.

V- Bilan des principaux critères de jugements :

Les décès liés à l'ASCT étaient au nombre de 2 (soit une TRM à 100 jours de 9,5%). Le premier décès est secondaire à un choc septique, et le deuxième décès est probablement dû à un syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel ou TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*).

La comparaison de la réponse après l'ASCT à celle de l'induction (avant l'ASCT) était possible chez 12 patients de la population étudiée, elle retrouve :

- Une « Amélioration » dans 5 cas (41,66%).
- Une « Stabilisation » dans 7 cas (58,33%).
- Aucun cas de « Détérioration » (0%).

Soit un profil :

- Réponse complète (CR) chez 2 patients (16,66%), versus 1 patient (8,33%) avant l'ASCT.
- Très bonne réponse partielle (VGPR) chez 8 patients (66,67%), versus 5 patients (41,67%) avant l'ASCT.
- Réponse partielle (PR) chez 2 patients (16,66%), versus 6 patients (50%) avant l'ASCT.

Finalement chez les patients évaluable, le taux de CR+VGPR avant l'ASCT est passé de 50% (6 cas), à 84% (10 cas) après l'ASCT ; soit une augmentation de 34%.

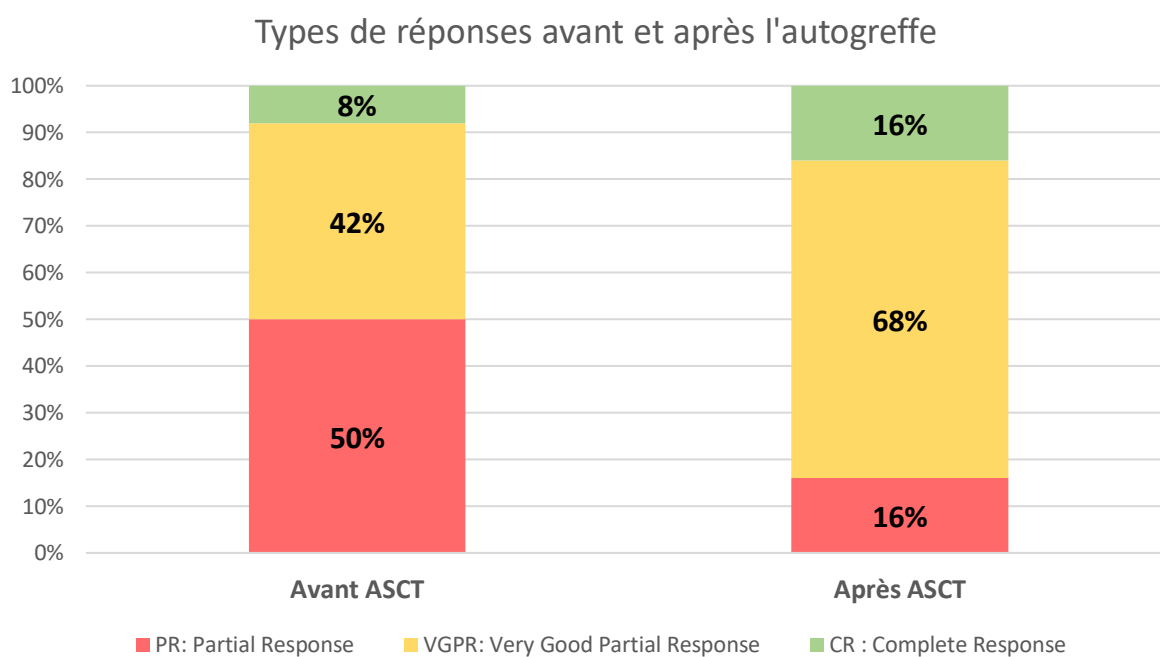
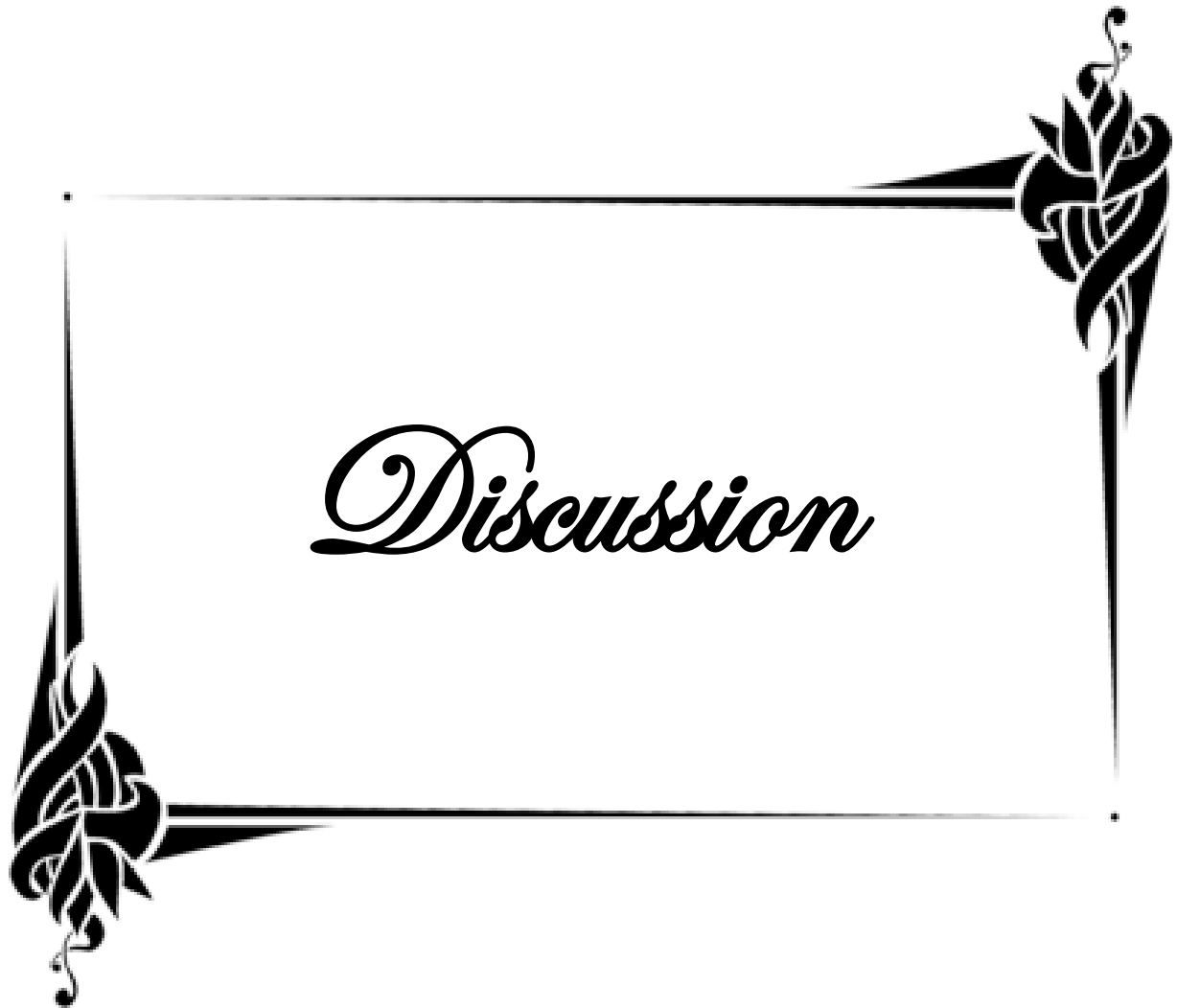


Figure 7 : Comparaison des types de réponse au traitement avant et après l’ASCT.



I- Le résultat principal et son implication majeure :

Conscient de la supériorité (en termes de réponse et de survie globale) de l'ASCT par rapport à la chimiothérapie seule et encouragé par les résultats prometteurs à travers le monde d'une Autogreffe « sans cryoconservation » dans le MM, le service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat a décidé en 2014 d'initier un programme d'ASCT. Cette décision avait pour but de permettre aux patients atteints de MM de bénéficier de ce moyen thérapeutique primordial dans la prise en charge de leur maladie.

Ce travail relate l'expérience du Service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV de Rabat au sujet des ASCT. L'objectif principal était d'évaluer la faisabilité d'une ASCT sans cryoconservation. Cette étude a démontré qu'avec une bonne sélection des patients éligibles et en suivant un protocole simple, l'ASCT peut être proposée et réalisée régulièrement dans le MM sans avoir recours à la congélation.

Concernant le deuxième objectif, l'analyse des résultats concernant le délai de prise de greffe, les événements indésirables et la comparaison entre la réponse au traitement avant et après l'ASCT confirme la faible toxicité ainsi que l'efficacité de cette technique.

Bien que la banque de tissus et de cellules dispose de structures de cryoconservations modernes, celles-ci sont principalement réservées aux greffes dans lesquelles les protocoles de CHD et de stockage des cellules souches s'étendent au-delà de 4 jours, notamment dans les lymphomes. Nos résultats suggèrent que l'ASCT sans cryoconservation peut être conduite dans des centres ne disposant pas de congélateurs. Cette notion permettrait de multiplier le nombre d'ASCT réalisées au Maroc et dans les pays de faible revenu.

II- Avantages et inconvénients de l'ASCT « sans cryoconservation » :

II.1) Avantages :

II.1.1) La simplicité d'implémentation :

C'est une alternative qui permet de court-circuiter une étape qu'on pensait nécessaire lors d'une autogreffe, celle de la cryopréservation, permettant ainsi d'éviter toutes les précautions et préparations qui découlent de la congélation puis de la décongélation du greffon (Voir Rappel).

C'est aussi une technique qui ne nécessite pas une infrastructure qui lui est spécialement dédiée. Dès 1998, certaines études ont montré qu'il était complètement possible de réaliser l'ASCT sans cryoconservation en ambulatoire (*outpatient basis*),^{38, 39} rendant sa mise en œuvre plus abordable.

II.1.2) La réduction du coût de la greffe :

Il s'agit du caractère le plus important et attractif de l'ASCT « sans cryoconservation ». Il est évident que contourner l'usage d'équipements et techniques avancées de congélation à -196°C grâce à de l'azote en phase liquide ou encore en vapeur, engendrerait une économie d'argent et d'effort considérable.

Une étude norvégienne multicentrique a montré que le coût moyen d'une ASCT était de 32 160\$ US.⁴⁰ Le coût de la cryopréservation en Occident se situe entre 1500 et 5000 dollars US par patient, selon le volume de cellules cryopréservées et la durée de la cryopréservation.⁴¹

Les premières études ayant évaluées le coût de l'ASCT sans congélation montrent qu'on pouvait économiser 15%⁴² à 30%¹⁰. Plus récemment, il semble que l'investissement en une seule unité CRYO et sa maintenance est suffisant pour préparer 4 unités non-CRYO.⁴³

En plus d'avoir un coût inférieur à celui d'une ASCT standard, le coût d'une ASCT sans cryoconservation est également inférieur aussi à celui d'un traitement conventionnel continu, car ce dernier comprend de nouveaux médicaments anti-myélomateux qui sont encore onéreux.⁴²

Des chercheurs mexicains ont encore plus accentué cette réduction du coût en utilisant un schéma d'ASCT sans cryoconservation en ambulatoire (*outpatient basis*) ; résultant à un coût d'environ 10000\$US par ASCT entraînant une augmentation du nombre total d'autogreffes réalisées au Mexique.⁴⁴

II.1.3) L'expansion des thérapies cellulaires à base de cellules souches hématopoïétiques :

Compte tenu de ses avantages, cette technique ouvre la porte à un grand nombre d'institutions médicales pour ajouter la thérapie cellulaire à base de cellules souches hématopoïétiques à leur arsenal thérapeutique. D'autant plus que l'ASCT « sans cryoconservation » ne concerne pas que les hémopathies malignes.

➤ Concernant les tumeurs solides :

L'ASCT comme moyen de reconstitution hématologique après une CHD intensive a été explorée dans différentes tumeurs solides. En 1994, Bezwoda et al.⁴⁵ ont rapporté l'efficacité de l'ASCT non-cryopreservées comme support d'une chimiothérapie myéloablative. Leur série de cas comportait 44 cas de cancers de sein avancés (Stade III et IV), 7 cas de sarcomes métastatiques, 5 cas de tumeurs germinales récidivantes ou réfractaires, 4 cas de Lymphome Hodgkinien récurrent et 2 cas de Myélome Multiple.

Plus récemment une étude mexicaine publiée en 2019, a montré l'intérêt de l'ASCT « sans cryoconservation » en première ligne dans une série de 29 cas de patients atteints de tumeurs germinales à mauvais pronostic.⁴⁶

Quant à l'ASCT standard avec cryoconservation, elle est largement utilisée pour diverses tumeurs solides, notamment les tumeurs pédiatriques malignes avancées.⁴⁷ Deux travaux académiques ont été présentés en 2019 et 2020 dans notre Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Le premier étudiait une série de 29 cas de Neuroblastomes de haut risque,⁴⁸ et le deuxième étudiait une série de 7 cas de Lymphomes de l'enfant.⁴⁹ Tous les cas étaient colligés au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) à l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER), et traités par CHD suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques périphériques avec cryoconservation.

➤ Concernant les maladies auto-immunes :

Il y a plus de 20 ans, l'ASCT a été proposée comme traitement alternatif innovant pour les maladies auto-immunes graves et réfractaires.⁵⁰ Actuellement la Sclérose en Plaques (SEP) est en train de devenir l'indication la plus importante de l'ASCT en Europe.

Récemment, Ruiz-Argüelles et al. ont montré grâce à leur « méthode mexicaine » qu'il est possible de procéder à des autogreffes pour les patients atteints de SEP en utilisant des CSP non-congelés et en ambulatoire.^{51, 52}

En Février 2020, l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) ont publiés leurs Guidelines et recommandations de l'usage de l'ASCT dans la SEP et autres maladies neurologiques auto-immunes.⁵³

II.1.4) La prévention de la toxicité du DMSO :

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un cryoprotecteur universellement utilisé, il est essentiel pour la viabilité des cellules dans les aliquotes congelées car il permet d'éviter la formation de cristaux de glace. Il est connu pour être associé à certaines toxicités hématologiques touchant la différenciation des cellules et sur les interactions avec les cytokines⁵⁴ ; mais il a également un nombre important d'effets secondaires bien identifiés.

Parmi ces réactions potentiellement graves, on peut citer : les arythmies cardiaques,⁵⁵ la détresse respiratoire,⁵⁶ la crise d'hypertension, l'angor de Prinzmetal, l'accident vasculaire cérébral et l'amnésie transitoire.⁵⁷

Parody et al.⁵⁸ ont même montré que les cellules cryopréservées à l'aide du DMSO lors d'une allogreffe favorisaient une incidence plus élevée de la réaction du greffon contre l'hôte.

Le DMSO n'est pas utilisé dans l'ASCT « sans cryoconservation » car le stockage se fait à 4°C, épargnant ainsi les patients de la toxicité de ce cryoprotecteur qui serait surajoutée à celle propre de la Chimiothérapie à Haute Dose.

II.1.5) Le temps gagné entre le traitement d'induction et la CHD :

Le timing de l'ASCT par rapport à la chimiothérapie d'induction est crucial pour améliorer la réponse au traitement. En augmentant le nombre d'autogreffes réalisées dans un pays, l'ASCT sans congélation permet d'optimiser le respect du calendrier des autogreffes et de promouvoir ainsi la prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'un myélome multiple.

II.2) Inconvénients :

Il existe 3 inconvénients principaux à l'utilisation d'une ASCT sans cryoconservation.

II.2.1) Une allocation moins souple des ressources :

Notre approche exige une planification plus précise de l'allocation des ressources, car les patients doivent passer de la collecte à la réinfusion en peu de temps. Cela nécessite une coordination efficace entre les équipes de la mobilisation, de l'aphérèse, de l'administration de la CHD et de la réinjection des CSP.

Cette coordination pourrait être plus souple dans les centres qui utilisent la cryopréservation. Si la réinfusion devait être retardée ou reportée pour un événement indésirable, le greffon cryoconservé reste disponible pour une longue durée.

Cependant ce sont des situations qui sont rares. Dans de tels cas, les greffons précédemment stockés à 4°C peuvent être alors congelés si le centre possède une unité CRYO, sinon des sessions d'aphéreses supplémentaires peuvent être réalisées dès que l'empêchement est écarté.

II.2.2) Limitation des protocoles de CHD utilisés :

Pour le Myélome Multiple, la CHD de conditionnement est faite d'une seule injection intraveineuse de Melphalan à 200mg/m², et ce dernier présente l'avantage d'avoir une demi-vie d'élimination rapide d'environ 60 minutes, permettant une réinjection du greffon dès la 8^{ème} heure.³¹ C'est pour cela que l'ASCT « sans cryoconservation » s'apprête particulièrement bien à cette pathologie.

Ce n'est pas le cas de toutes les proliférations malignes qui ont besoin de protocoles de CHD qui s'étalent sur plusieurs jours, les rendant incompatibles avec une ASCT sans cryoconservation.

Malgré cela, cette durée limite n'a pas empêché certains auteurs de procéder à un stockage allant jusqu'à 6 jours pour mettre en œuvre une CHD par protocoles BEAM [Carmustine (BICNU), Etoposide, Cytarabine (Ara-C) et Melphalan] ou CEB (ou CVB) [Carmustine, Etoposide et Cyclophosphamide] pour traiter des lymphomes par une ASCT sans cryoconservation avec un taux de succès de la greffe à 100%.^{59, 60}

II.2.3) Non-disponibilité de CSP pour un futur usage :

Il s'agit du plus grand inconvénient de l'ASCT « sans cryoconservation ». Dans cette dernière, toutes les CSP sont utilisées lors de la même et unique greffe, alors que certaines situations peuvent se présenter – dans le futur proche comme au long cours – où la disponibilité d'un greffon préalablement congelé peut être pratique et évite de repasser par tout le processus de mobilisation, apherèse et collecte. En voici les plus évidentes :

➤ L'échec de la greffe :

L'échec de la greffe ne peut être déclaré qu'après 28 jours de la réinjection, par l'incapacité à atteindre un taux de PNN $\geq 500/\mu\text{L}$. Comme un greffon non-congelé ne peut être viable après un tel délai, cette conjoncture peut créer un sérieux problème pour le praticien.

Heureusement, et après plusieurs années passées à perfectionner l'ASCT sans cryoconservation, l'échec de la greffe est devenu une éventualité extrêmement rare.

Selon la revue systématique canadienne de Wannesson et al.⁶¹, sur les 560 ASCT sans-CRYO recensées, seulement 2 échecs de greffe ont été notés (0,36%). Elles proviennent d'études datant respectivement de 1984 et 1985, et ayant utilisé la moelle osseuse comme tissu de greffe et non les CSP. Cette revue systématique n'a rapporté aucun échec de greffe lorsque les CSP sont utilisées.

➤ Une double greffe ou « greffe en tandem » :

En l'absence de nouveaux traitements dans les années 1990, la seule possibilité de tenter d'améliorer les résultats était d'augmenter l'intensité des doses en développant le concept de double thérapie intensive, où le patient reçoit successivement une deuxième ASCT après sa récupération de la première. Cependant, les résultats de l'efficacité de cette ASCT en tandem par rapport à une seule ASCT chez les patients atteints de MM sont assez contradictoires.

D'une part, une revue systématique avec méta-analyse de Kumar et al.⁶² a trouvé qu'en comparaison avec une seule ASCT, la greffe en tandem n'améliore pas la survie globale, mais elle est associée à des taux de réponses plus élevés, ceci au risque de s'exposer à des taux de TRM bien plus augmentés (ratio de risque = 1.71, 95% CI = 1.05 à 2.79 ; $p = 0.03$). Une autre revue systématique n'a pas trouvé de preuves concluantes pour intégrer définitivement l'ASCT en tandem dans le traitement du MM.⁶³

D'autre part, une étude incluant l'usage de nouveaux médicaments (contrairement à tous les essais recensés par les revues susmentionnées), a trouvé que l'ASCT en tandem était efficace quand elle est précédée d'une induction par protocole VTD, et qu'elle aurait un rôle plus important à jouer chez les patients à haut risque portant des anomalies cytogénétiques.⁶⁴

Avec les schémas d'induction modernes suivis de l'autogreffe, la grande majorité des patients ont une VGPR ou une meilleure réponse après la première ASCT, limitant le rôle de la double greffe qui n'est pas encore clairement élucidé. De surcroît, elle est associée à un risque de TRM plus élevé (voisinant les 5%).⁶⁵

Finalement, l'intérêt de cryoconserver les CSP dans le but de les utiliser dans une double greffe est réduit. Notre centre, semblable à plusieurs centres dans le monde, ne pratique pas d'ASCT en tandem.

➤ En cas de rechute : L'Autogreffe de sauvetage.

En raison de sa malignité, tous les patients atteints de MM finiront par rechuter, y compris ceux qui reçoivent une Autogreffe en première ligne. Après cette dernière, la survie médiane sans progression (*Progression-free Survival* ou PFS) varie de 21 à 46 mois ; elle est plus longue pour ceux qui reçoivent un traitement d'entretien en post-greffe.⁶⁶

La deuxième Autogreffe après une preuve de la progression de la maladie chez un patient qui a déjà subi une ASCT antérieure, est appelé une Autogreffe de sauvetage (*Salvage ASCT*), ceci quel que soit le nombre de lignes de traitement administrés après l'ASCT de première ligne.⁶⁷

Tout l'intérêt de la cryoconservation s'explique alors dans la disponibilité d'un greffon pour une seconde ASCT de sauvetage au moment de la rechute qui est vraisemblablement inévitable ; traduisant ainsi le plus grand inconvénient de l'ASCT sans-CRYO. Cela sous-entend également l'importance de collecter assez de CSP plus tôt dans le cours de la maladie pour réaliser deux ASCT, ce qui n'est pas toujours évident. Dans la première étude prospective randomisée sur le sujet, « *Myeloma X Relapse* », Cook et al.^{68, 69} ont montré l'avantage de l'ASCT de sauvetage sur la Survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS), mais aussi qu'elle n'a pas pu être réalisée chez 30% des patients à cause d'une faible richesse de CSP.

Les modalités de l'Autogreffe de sauvetage sont encore en cours d'étude. Un consensus clair a été atteint lors de la conférence de l'IMWG de 2015 quant à son timing : Il s'agit d'une thérapie appropriée pour tout patient ayant eu une durée de rémission d'au moins 18 mois après l'ASCT de première ligne.⁷⁰ Ceci suppose que les greffons doivent être congelés pour un minimum de 18 mois avant de pouvoir être utilisés, et un maximum indéfini tant que le patient est vivant. Ce qui peut s'avérer être difficile à mettre en place pour chaque patient, surtout dans le contexte des pays en cours de développement.

C'est précisément dans l'optique d'évaluer la cryoconservation dans les pays en cours de développement que Devadas et al.⁴¹ ont publié les résultats de leur centre de greffe en Inde.

La durée médiane de cryoconservation était de 4,1 années (extrêmes : 1,34 – 8,4 années). Pour tous les patients myélomateux, 522 greffons ont été collectés au total (une moyenne de 7 greffons/patient), dont 271 (51,9 %) n'ont pas été utilisées et sont restées congelées, et seulement 4 patients MM ont reçu tous les greffons qui leurs étaient prévus. Ces 4 patients ont été les seuls à avoir reçu une Autogreffe de sauvetage de tous les patients de la cohorte (n=239). Ces résultats montrent bien qu'en théorie, cryoconserver est l'option la plus sûre ; mais en pratique, elle ne serait pas la plus optimale, surtout pour les pays en cours de développement.

Certes il s'agit d'un désavantage de taille, mais il ne faut pas comprendre que procéder à une ASCT sans cryoconservation condamne le patient en cas de rechute. D'ailleurs deux indications s'offrent à nous dans ce cas de figure :

- Compte-tenu des résultats meilleurs de l'autogreffe de sauvetage en termes de survie, il est bien possible de reprendre depuis le début le processus de l'ASCT sans-CRYO une deuxième fois. Mais cela suppose qu'on doit refaire l'étape de l'induction, puis de la mobilisation et de la collecte.
- Ou bien se tenir à une chimiothérapie conventionnelle utilisant les nouveaux médicaments anti-myélomateux.

Par ailleurs, il existe une autre option qui s'offre aux praticiens, particulièrement lorsque la mobilisation et l'aphérèse produisent assez de CSP pour collecter 2 greffons. Il serait plus approprié que le premier greffon soit réinjecté directement « sans cryoconservation » pour l'ASCT primaire, et que l'autre greffon soit cryoconservé en vue d'être utilisé dans l'ASCT de sauvetage en cas de rechute.¹²

Cette solution « hybride » constitue un juste milieu, et pourrait tirer profit de la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité de l'ASCT « sans cryoconservation » ainsi que de ses avantages au court terme, tout en assurant la meilleure prise en charge en cas de rechute au long terme. Sous réserve que le centre de greffe en question possède une unité de cryoconservation.

III- Revue systématique d'études similaires provenant de pays en cours de développement :

Les données précliniques soutenant l'utilisation de cellules souches non-cryopréservées sont disponibles depuis 1957. Il s'agit d'études in-vitro menées sur des souris, ayant montrés qu'une irradiation corporelle totale létale peut être surmontée avec succès par la réinjection de cellules de moelle osseuse stockées à 25°C pendant 11 jours.⁷¹

Depuis, plusieurs travaux ont été publiés renforçant l'usage de cellules souches non-cryoconservées dans le contexte d'une autogreffe. On présentera ci-dessous une compilation de ces différentes études suivant un ordre chronologique ; d'abord descriptives uniquement, puis celles plus récentes qui sont descriptives et comparatives entre l'ASCT sans-CRYO et avec-CRYO. Par cela, on visera à remplir le second objectif fixé par de ce travail, tout en comparant les différents résultats provenant d'autres pays en cours de développement avec les nôtres.

III-1) Les études descriptives non-comparatives :

La littérature sur les autogreffes sans cryoconservation, dans toutes les langues et concernant toutes les pathologies, remonte à 1965. Wannesson et al.⁶¹ ont publié en 2006 la première revue systématique sur le sujet. Un total de 51 articles a été retrouvé, mais seulement 16 articles publiés entre 1984 et 2006 ont été retenus :

- **(10) articles** utilisaient des cellules souches issues de la moelle osseuse (entre 1984 et 2002).
- **(6) articles** utilisaient des Cellules souches du sang périphérique (CSP) (entre 1995 et 2006). Parmi eux, uniquement **(3)** ont rapporté des cas de Myélome Multiple.

Les caractéristiques des patients et les résultats de ces 3 études concernant l'ASCT sans cryoconservation dans le Myélome multiple sont regroupés dans le Tableau 6.

Ces études comprenaient également des patients non-myélomateux et ont suivis des protocoles qui sont différents de ceux de notre étude, ce qui rend la comparaison avec nos résultats difficile à interpréter. Il est quand même à noter que la série de Cuellar-Ambrosi et al. a montré un taux de TRM à 12,7%, plus élevé que celui de notre étude (9,5%).

Déjà en 2006, suite à cette revue de la littérature, Wannenson et al. ont conclu en faveur de la faisabilité et l'innocuité des autogreffes sans cryoconservation, suggérant qu'elles pourraient être une alternative sûre aux procédures standards, surtout dans les centres ne disposant pas d'unités de cryoconservation.

Tableau 6 : Résultats des 3 études publiées concernant l'ASCT sans cryoconservation dans le MM.

Séries de cas (Pays et année)	Nb de patients MM (total)	Médiane d'Age (ans)	Médiane richesse du greffon (x10 ⁶ /Kg)	Durée de stockage des CSP à 4°C	CHD du MM	Durée médiane de la greffe des neutrophiles (en jours)	TRM	Echec de la greffe
Papadimitirou et al. [72] (Grèce 1999)	33 (72)	51	3 (0,8 –27,8)	24h à 60h	MEL 140- 180	9 (6 – 16)	0	0
Ruiz-Argüelles et al. [39] (Mexique 2003)	6 (46)	53	4,86	24h à 72h	MEL 200	14 (0 – 86)	1 (2%)	0
Cuellar-Ambrosi et al. [59] (Colombie 2004)	10 (47)	37	3,9 (0,16 – 9)	Jusqu'à 144h (6 jours)	MEL 200	13 (10 – 17)	6 (12,7 %)	0

*

Malgré son utilisation et la démonstration de son efficacité par différents groupes de multiples pays d'Europe et d'Amérique du Nord, l'ASCT sans cryoconservation a reçu peu d'attention. C'est pour cette raison que la littérature récente concernant ce sujet ne provient que de pays en cours de développement ; étant les plus concernés, ce sont eux qui se devaient de fournir encore plus de preuves aux organismes officiels pour approuver définitivement cette technique.

Selon notre revue de la littérature, nous avons retrouvé (7) études récentes publiées entre 2009 à 2018 et provenant de 6 pays différents, tous sont en cours de développement. Le **tableau 7** décrit les détails de ces études par année.

Grâce à l'expérience acquise lors des années précédentes, les protocoles de l'ASCT sans cryoconservation dans le Myélome Multiple ont commencés à largement s'unifier. Les 7 études présentés ci-dessous ont suivis plus ou moins les mêmes méthodes que notre série de cas.

Tableau 7 : Détails des 7 études récentes publiées concernant l'ASCT sans cryoconservation dans le MM.

Auteurs	Année	Pays d'origine	Source	Source révisée par des pairs	Type d'étude
Lopez-Otero et al. [7]	2009	Mexique	<i>Bone Marrow Transplantation</i>	Oui	Série de cas rétrospective monocentrique
Ramzi et al. [10]	2011	Iran	<i>Clinical Transplantation</i>	Oui	Série de cas rétrospective monocentrique
Bekadja et al. [36]	2012	Algérie	<i>Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy</i>	Oui	Série de cas rétrospective monocentrique
Kayal et al. [42]	2013	Inde	<i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i>	Oui	Série de cas rétrospective monocentrique
Karadduss-Urueta et al. [73]	2017	Argentine Colombie Mexique	<i>Bone Marrow Transplantation</i>	Oui	Série de cas rétrospective multicentrique
Naithani et al. [14]	2018	Inde	<i>Bone Marrow Transplantation</i>	Oui	Série de cas rétrospective monocentrique
Kulkarni et al. [3]	2018	Inde	<i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i>	Oui	Série de cas rétrospective monocentrique

❖ Les caractéristiques générales des patients :

Le **tableau 8** montre la comparaison des différentes caractéristiques générales des patients étudiés dans les séries de cas récentes.

A part deux études qui ont inclus des patients lymphomateux, on retrouve généralement la même population de patients, incluant notre série.

- Les médianes d'âges confirment bien que ça reste une technique à proposer au sujet jeune.
- Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes dans le MM, ceci est bien représenté dans notre série ainsi que la littérature récente.
- A travers la répartition des patients selon la classification ISS, on remarque que le pronostic ne rentre pas en jeu dans la prise de décision et que l'ASCT sans-CRYO est un moyen thérapeutique à proposer chez tous les patients quel que soit leur stade de la maladie. Bekadja et al. l'ayant proposé à 79,62% de patients au stade III, et Lopez-Otero et al. l'ayant proposé à 80,76% au stade I. Le reste des études (dont la nôtre) avaient une répartition équilibrée selon le pronostic.

Tableau 8 : Caractéristiques générales des patients des différentes séries de cas étudiées et de notre série.

Séries	Nb de patients MM	Médiane d'âge (extrêmes)	Sexe-Ratio (M/F)	Diagnostics	Classification ISS (%)		
					I	II	III
Lopez-Otero et al. ^[7]	26	54 (42 – 66)	1,0	MM	80,76	11,53	7,69
Ramzi et al. ^[10]	38	50 (31 – 70)	2,16	MM		65,8	34,2
Bekadja et al. ^[36]	54	55 (35 – 65)	2,17	MM		20,37	79,62
Kayal et al. ^[42]	92	51 (22 – 65)	1,96	MM	27,1	28,2	18,5
Kardduss- Urueta et al. ^[73]	216	54 (29 – 75)	1,32	MM (+ 143 Lymphomes)			
Naithani et al. ^[14]	59	56 (34 – 68)	1,45	MM (+ 17 Lymphomes)			
Kulkarni et al. ^[3]	224	50 (23 – 68)	2,29	MM	31,4	33,9	34,7
Notre série	21	58 (34 – 63)	1,33	MM	33,3	42,9	23,8

❖ Avant et en préparation de l'ASCT :

Comme il a été noté précédemment, la procédure de l'ASCT dans son ensemble est maintenant assez bien codifiée, ceci est représenté dans le **Tableau 9** où on retrouve les étapes se déroulant avant et en préparation de l'ASCT des différentes séries étudiées ainsi que la nôtre.

Toutes les séries revues ont choisies les CSP (*ou PBSC*) comme support de l'autogreffe. Des données expérimentales et cliniques considérables suggèrent qu'il y a des avantages à récolter les cellules souches hématopoïétiques à partir du sang périphérique. Parmi ces avantages, une contamination moins importante par les cellules tumorales et une reconstitution hématologique plus rapide.

Tableau 9 : Les résultats Avant et en préparation de l'ASCT des différentes séries de cas étudiées et de notre série.

Séries	Chimiothérapie d'induction		Mobilisation	Médiane Richesse du greffon en CD34 x10 ⁶ /Kg	Stockage des CSP		CHD
	Protocoles	Taux CR + VGRP			T°	Durée	
Lopez-Otero et al. [7]	VAD TD, Vel	51%	G-CSF seul	7,56 (0,92 – 14,8)	4°C	Jusqu'à 72h	MEL 200
Ramzi et al. [10]	VAD, VAD+MP, VAD+Vel		G-CSF seul, G-CSF+CYC	3,6 x 10 ⁸ /Kg MNC (2,4 – 5,8)	4°C	48h	MEL 140-200
Bekadja et al. [36]	VAD, VD, VAD/VD, VTD	72%	G-CSF seul	3,60 (1,90 – 10,52)	4°C	24h	MEL 200
Kayal et al. [42]	Thal/Rev VAD+Vel MP	34,7%	G-CSF seul	2,9 (0,9 – 7,67)	4°C	Médiane de 48h (1 – 5j)	MEL 140-200
Kardduss- Urueta et al. [73]			G-CSF only, G-CSF+CYC, G-CSF+ Plerixafor	3,6	4°C	Médiane de 72h (2 – 6j)	MEL 140-200
Naithani et al. [14]		56,9%	G-CSF seul, G+Cyc G+P G+Cyc+P	2,8 (1,22 – 17,9)	4°C	36h	MEL 140-200
Kulkarni et al. [3]	Vel, Rev, Vel+Rev	56%	G-CSF seul	4,87 (1,15 – 23,7)	4°C	Jusqu'à 72h	MEL 140-200
Notre série	VTD, CTD, VCD, VD	61,9%	G-CSF seul	4,22 (2,23 – 12,20)	4°C	24 à 48h	MEL 140-200

CR: Réponse complète, **VGRP:** Très bonne réponse partielle, **CHD:** Chimiothérapie à Haute Dose, **MEL:** Melphalan intra-veineux ; **TD:** Thalidomide/Dexaméthasone ; **Vel:** Protocoles contenant Bortézomib ; **VAD:** Vincristine/Doxorubicine/Dexaméthasone ; **MP:** Melphalan/Prednisolone ; **Cyc:** Cyclophosphamide ; **MNC:** Cellules Mononuclées ; **VD:** Bortézomib/Dexaméthasone ; **VTD:** Bortézomib/Thalidomide/Dexaméthasone ; **Thal/Rev:** Protocoles contenant thalidomide ou lénalidomide ; **CTD:** Cyclophosphamide/Thalidomide/Dexaméthasone ; **VCD:** Bortézomib/Cyclophosphamide/Dexaméthasone.

➤ La chimiothérapie d'induction :

Avec l'avènement des nouveaux agents anti-myéломateux, la prise en charge des patients a grandement évolué. Cela concerne surtout les schémas de chimiothérapie combinée d'induction et peut être perçu à travers l'analyse des différentes études récentes.

On remarque que les premières séries utilisaient encore des protocoles d'induction incluant des agents de chimiothérapie conventionnelle tels que la vincristine et doxorubicine dans le protocole VAD ; ou encore des schémas très anciens tels que le Melphalan/Prednisone (MP). Néanmoins, même ces séries-là offraient déjà à certains patients des protocoles incluant les nouveaux agents anti-myéломateux. Dans les séries les plus récentes, on retrouve alors une utilisation plus importante des inhibiteurs de protéasome dont le bortézomib (Vel) ainsi que des IMiD dont le thalidomide et le lénalidomide (Rev).

Les schémas d'induction de notre série ont tous inclus au moins un nouvel agent pour la chimiothérapie d'induction, sauf en cas de contre-indication.

Ces nouveaux protocoles ont influencé les taux de réponses au traitement dès l'induction. En incluant toutes les séries, on retrouve que le taux moyen de CR+VGPR avant l'ASCT est de **55%** (Extrêmes : 34,7% – 72%), ce qui signifie que plus de la moitié des patients ont eu de bons résultats avant l'intensification par avec une CHD suivie de l'ASCT.

Avec un taux de CR+VGPR à 61,9%, notre série est légèrement supérieure à la moyenne retrouvée dans la littérature récente.

➤ La mobilisation :

Il a bien été démontré qu'en première ligne, une mobilisation par du G-CSF seul à des doses de 10 – 16mg/kg/jour dans les 4 jours qui précèdent l'aphérèse est recommandé.⁷⁴ L'utilisation du Plerixafor permet d'avoir un greffon plus riche en CD34, des échecs de la mobilisation moins fréquents et moins de sessions d'aphérèses. Il est recommandé aussi bien en première ligne qu'en cas de remobilisation.⁷⁴

Parmi les 7 séries de cas revues, aucun échec de la mobilisation n'a été rapporté. 4 séries ont utilisé le G-CSF seul comme stratégie de mobilisation, alors que 3 l'ont associé à du cyclophosphamide ou du Plerixafor. Il est à noter que 2 de ces 3 études ont aussi inclus des patients atteints de lymphomes.

La mobilisation dans notre série de cas a été effectuée uniquement par du G-CSF. Dans l'optique de réduire le coût par une ASCT sans-CRYO, le prix très cher du Plerixafor le rend inaccessible en première intention.

➤ La richesse du greffon en cellules CD34 :

La corrélation entre le nombre de cellules souches réinjectées et la cinétique de la greffe est bien établie. La richesse minimale en cellules souches recommandée pour la réinjection est de $2 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{Kg}$.⁷⁴ Cet objectif a varié entre 1 et 2,5 dans les séries examinées.

La comparaison entre les différents rendements de la mobilisation en termes de richesse du greffon en cellules souches est schématisé dans la **Figure 8**.

La médiane de la richesse du greffon en cellules CD34 a varié entre **2,8** (Naithani et al.) et **$7,56 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{Kg}$** (Lopez-Otero et al.). Une médiane des médianes de la richesse du greffon de toutes les séries a été calculée, trouvant un résultat de **$4,22 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{Kg}$** ; ainsi que des extrêmes moyennes minimale et maximale entre **1,38** et **14,46**. Dans l'absolu ces extrêmes étaient entre **0,9** et **23,7**.

En conséquence, 4 séries se retrouvent en dessous de cette moyenne calculée, 2 séries sont au-dessus et une série n'a pas été comprise car elle n'a précisé que la richesse des greffons en cellules mononucléées (MNC) et non en CD34 (Figure 8).

Richesse du greffon en CD34*
25

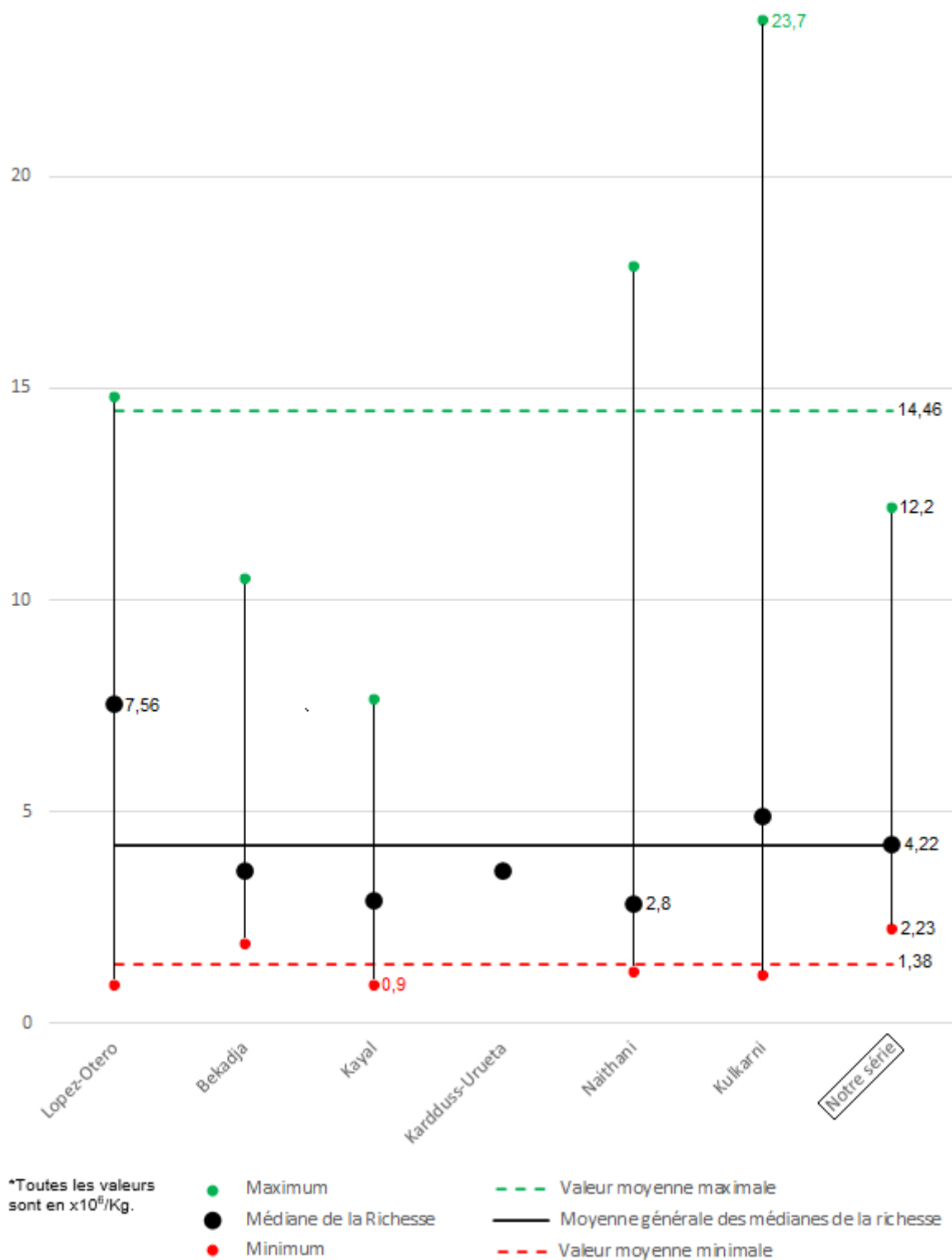


Figure 8 : Comparaison du rendement de la mobilisation en termes de richesse du greffon en CD34 des différentes séries de cas récentes et de notre série de cas.

La médiane de la richesse de greffon de notre série de cas se retrouve exactement égale à la moyenne générale avec $4,22 \times 10^6$ CD34⁺/Kg. Avec un minimum de 2,23, notre série a collecté plus de CD34 que la moyenne minimale de toutes les séries revues et c'est elle qui se démarque le plus de cette moyenne ; Avec un maximum de 12,20, notre série de cas n'a pas mobilisé autant de CD34 que la moyenne maximale, mais cette valeur reste secondaire en dehors du contexte de la cryoconservation ou de greffe en tandem.

Ainsi, nos résultats concernant le rendement de la mobilisation se situent dans la fourchette moyenne de ce qui a été rapporté dans la littérature.

➤ Stockage des CSP :

Toutes les séries se sont fait sans congélation, avec un stockage à 4°C dans un réfrigérateur de banque de sang conventionnel. La durée de stockage pour les séries revues est allée de 24h jusqu'à 6 jours pour Kardduss-Urueta et al.

Lors de notre étude, une médiane d'une session de cytophérèse a été réalisée avec certains patients ayant nécessité 2 sessions, ce qui a fait que la durée de stockage s'est étendue de 24 à 48h.

➤ Le conditionnement par Chimiothérapie à Haute Dose (CHD) :

Le melphalan à haute dose a bien fait ses preuves comme étant le *Gold Standard* dans le conditionnement précédant l'ASCT dans le Myélome Multiple.

Toutes les études ont utilisé le Melphalan à J-1 en une seule injection intraveineuse à la dose de 200mg/m², avec une réduction de la dose à 140mg/m² en cas d'insuffisance rénale, de présence de comorbidités ou d'âge avancé, ou d'une intolérance lors d'une chimiothérapie antérieure.

❖ Au cours et conséquences immédiates de l'ASCT :

L'ensemble des résultats provenant des séries revues et de notre série, concernant la période après la réinjection des CSP ainsi que les toxicités immédiates hématologiques et extra-hématologiques sont résumés sur le **Tableau 10**.

➤ Le délai entre le Diagnostic et l'ASCT :

Le timing de l'ASCT n'est pas encore très bien défini. Une ASCT précoce (*early ASCT*) a montré une meilleure survie sans progression (*PFS*), mais une survie globale (*OS*) semblable à une ASCT retardée (*delayed ASCT*). Pourtant, les recommandations sont plus en faveur d'une ASCT précoce, surtout quand il s'agit de patients myélomateux à moyen- ou à haut-risque, en vue de l'impact et du coût d'une chimiothérapie conventionnelle prolongée.¹⁸

Le délai entre le Diagnostic et l'ASCT de notre série a été assez précoce à une médiane de 5,5 mois (extrêmes : 2 – 46). Pour les autres séries, l'ASCT a été plus retardée : Kulkarni et al. ont rapporté un délai médian de 10,2 mois (3,9 – 113,4) et Kayal et al. de 12,2 mois (4,3 – 99,9).

➤ Usage du G-CSF en post-greffe :

La norme dans l'ASCT est de reprendre les injections de G-CSF directement ou quelques jours après que le greffon ne soit réinfusé afin de stimuler la reconstitution hématologique, parfois jusqu'à la sortie d'aplasie. C'est ce qui a été entrepris dans notre étude et dans toutes les séries revues, à l'exception de Bekadja et al. et pour quelques patients dans la série de Kardduss-Urueta et al.

Bekadja et al. ont montré qu'une ASCT sans G-CSF en post-greffe était faisable avec des résultats similaires, et surtout une réduction du coût qui se rajoute à celle du stockage à 4°C.

Tableau 10 : Les résultats Au cours et conséquences immédiates de l'ASCT des différentes séries de cas revues et de notre série de cas.

Séries de cas revues	Délai médian entre Dc et ASCT, <i>Médiane en mois</i>	G-CSF en post greffe	Durée médiane de la greffe des neutrophiles, <i>en jours</i>	Support transfusionnel		Neutropénies Fébriles	Toxicités extra-hématologiques			TRM	Echec de greffe
				CG, <i>Médiane</i>	CP, <i>Médiane</i>		Mucites	Vomissements	Diarrhées		
Lopez-Otero et al. [7]			27 (0 – 53)							3 / 31 (9,67%)	0
Ramzi et al. [10]		Oui	11 (9 – 21)			60,5%	57,9%			0 / 38	0
Bekadja et al. [36]		Non	10 (6 – 17)	2 (0 – 9)	1 (0 – 3)		87%	100%		0 / 54	0
Kayal et al. [42]	12,2 (4,3 – 99,9)	Oui	10 (8 – 27)			98,9%	72%		41%	3 / 92 (3,26%)	0
Karadduss- Urueta et al. [73]		Oui + Non	14 (9 – 39)							3 / 216 (1,38%)	0
Naithani et al. [14]			11 (9 – 14)			98,3%	96,6%			1 / 59 (1,69%)	1
Kulkarni et al. [3]	10,2 (3,9 – 113,4)	Oui	12 (9 – 22)	1 (0 – 11)	10 (0 – 78)		87,5%			7 / 224 (3,12%)	1
Notre série	5,5 (2 – 46)	Oui	11 (10 – 18)	2 (2 – 4)	2 (1 – 4)	76,2%	28,6%	33,3%	38%	2 / 21 (9,5%)	0

➤ Durée médiane jusqu'à la greffe des neutrophiles (time to neutrophil recovery) :

A la suite de la CHD myéloablative, cette durée désigne la période qui s'est écoulée entre la réinjection du greffon jusqu'à la sortie d'aplasie, elle désigne la durée pour que la greffe prenne effectivement (*engraftment*) ; elle est calculée depuis J0 jusqu'au premier des 3 jours consécutifs avec un nombre absolu de PNN $\geq 500/\mu\text{L}$ sans déclin ultérieur.

Une reconstitution hématologique plus rapide a un impact clinique important.

A court terme, une neutropénie prolongée augmente le risque d'infections opportunistes et nosocomiales, qui sont associées à plus de mortalité. Puig et al. ont démontré que le risque de pneumonie augmente de manière significative chez les patients qui ne parviennent pas à atteindre une greffe de neutrophiles précoce lors d'une ASCT, ce risque est d'autant plus important chez les patients myélomateux et il est associé à une TRM plus élevée.⁷⁵ Plusieurs autres études ont montré qu'il s'agissait un facteur de risque d'infections fongiques invasives, dont les candidoses.⁷⁶

Par ailleurs à long terme, la greffe précoce des neutrophiles s'est révélée être un prédicteur de la capacité fonctionnelle hématologique du greffon, notamment par la réduction des myélodysplasies liées au traitement.⁷⁷

La comparaison de la durée médiane jusqu'à la greffe des neutrophiles des différentes séries et de notre série est schématisée dans la **Figure 9**.

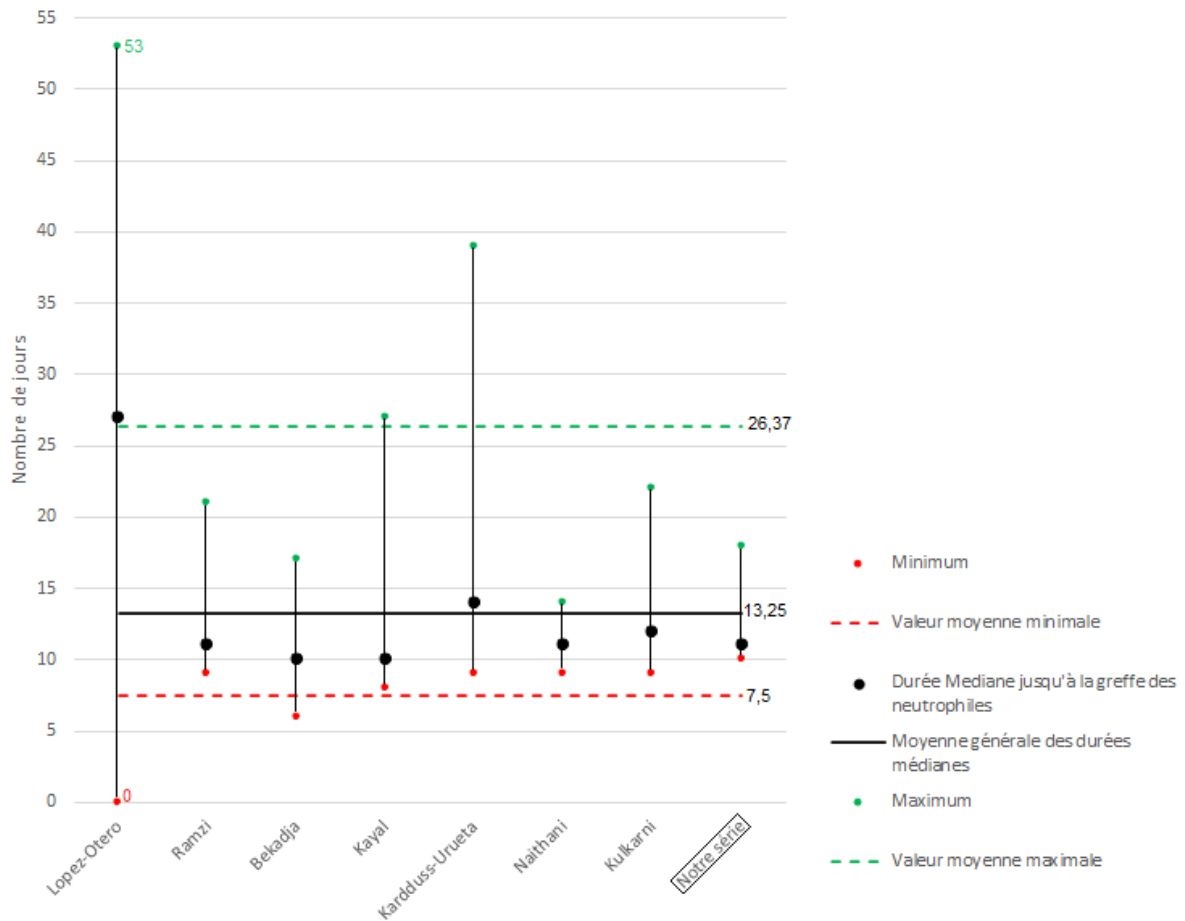


Figure 9 : Comparaison des durées de la greffe des neutrophiles des différentes séries récentes et de notre série de cas.

Cette médiane a varié entre **10 jours** (Bekadja et al, Kayal et al) et **27 jours** (Lopez-Otéro). Une médiane des médianes de la durée de la greffe des neutrophiles de toutes les séries a été calculée, trouvant un résultat de **13,25 jours** ; ainsi que des extrêmes moyennes minimale et maximale entre **7,5** et **26,37 jours**. Dans l'absolu ces extrêmes étaient entre **0** et **53 jours**.

Par conséquent, on note que 2 séries ont nécessité plus que de jours que la moyenne générale pour sortir d'aplasie, alors que la durée médiane de la greffe des neutrophiles a été plus courte que la moyenne générale dans 5 séries (Figure 9).

Avec **11 jours**, la durée médiane jusqu'à la greffe des neutrophiles retrouvée dans notre étude était également plus courte que la moyenne générale rapportée. Il est à noter que l'extrême maximale de notre étude qui était de **18 jours** est bien éloignée de la valeur moyenne maximale. L'extrême minimale de **10 jours** a été plus longue que la valeur moyenne minimale.

Aucune étude n'a rapporté la durée propre de la neutropénie qui avait une médiane de 7 jours pour notre série.

Ainsi, nos résultats concernant la reconstitution hématologique montrent qu'elle aussi rapide que ce qui a été rapporté dans la littérature récente, restant dans la fourchette moyenne.

➤ Les toxicités hématologiques :

Concernant le **support transfusionnel**, la plupart des études ont rapporté l'usage de transfusions sanguines au cours de l'autogreffe, ceci étant très commun dans le contexte d'aplasie qui suit la CHD myéloablative ; Cependant seulement quelques séries ont produits des résultats précis quant à l'utilisation des produits sanguins labiles durant de la procédure.

- Pour les culots globulaires (CG), Bekadja et al. ont rapporté une médiane de 2 CGR (0 – 9) et Kulkarni et al. ont rapporté une médiane à 1 CGR (0 – 11). Des chiffres semblables ont été noté dans notre études avec une médiane à 2 CGR (2 – 4).

- Pour ce qui est des épisodes de transfusion en culots plaquettaires (CP), Bekadja et al. ont rapporté une médiane à 1 épisode de transfusion plaquettaire (0 – 3) ; une médiane proche a été noté dans notre étude avec 2 épisodes (1 – 4), alors Kulkarni et al. ont rapporté une médiane s'élevant à 10 culots plaquettaires standards (0 – 78).

Malgré qu'elles soient une des complications les plus préoccupantes et létales au cours de l'ASCT, les résultats concernant l'incidence des **neutropénies fébriles** (NF) n'ont été mentionnés que dans 3 des études examinées. Ramzi et al. ont rapporté qu'une NF est survenue chez 60,5% des patients, alors que Kayal et al. et Naithani et al ont rapporté que presque tous les patients ont fait un épisode de NF, avec une incidence s'élevant à 98,9% et 98,3%. Pour notre série de cas, les NF n'étaient pas aussi fréquentes que ça, mais elles ont quand même été notés chez 76,2% des patients.

➤ Les toxicités extra-hématologiques :

- Les **mucites buccales** sont les toxicités les plus fréquentes à la suite d'une CHD à base de Melphalan. Les taux de mucites dans les séries examinées ont varié entre 57,9% et 96,6%. Pour notre série, l'incidence des mucites a été très basse avec seulement 28,6%. En plus des soins d'hygiène bucco-dentaire, tous nos patients ont reçu une cryothérapie endo-buccale afin prévenir les mucites.
- Seuls Bekadja et al. ont rapporté l'incidence de **vomissements** au cours de la procédure, ils ont été constaté chez 100% des patients. Pour notre série, des vomissements ont été notés chez le tiers des patients (33,3%). Tous nos patients ont reçu quotidiennement des antiémétiques pendant l'hospitalisation.
- Seuls Kayal et al. ont rapporté l'incidence des **diarrhées**, elles ont été notées chez 41% des patients. Ce chiffre est proche de celui retrouvé dans notre série avec 38%.

Nos bons résultats relatifs aux toxicités hématologiques et extra-hématologiques pourraient être expliquées et corrélés à la reconstitution hématologique rapide rapportée antérieurement.

➤ Le décès lié à l'ASCT (TRM) :

L'ASCT est une procédure dont le risque de mortalité qui lui est directement lié est de l'ordre d'un peu moins de 3%.⁸ Certains auteurs trouvent même qu'il est bien entre 1 et 2%.¹⁸

Dans l'ensemble de la littérature, les articles ayant étudié l'ASCT sans cryoconservation dans le Myélome Multiple ont rapporté des taux de TRM variant entre **0** et **12,7%** pour la série de Cuellar-Ambrosi et al.⁵⁹ Le taux le plus élevé de TRM a été rapporté par Sierra et al. dans une étude comparant l'ASCT sans-CRYO et l'ASCT avec-CRYO dans les lymphomes, avec TRM à **13%** (Non-Cryo) et à 22% (Cryo).⁷⁸

Dans les séries récentes examinées, ce taux a varié entre **0** et **9,76%**. Notre série de cas a trouvé un chiffre qui se rapproche de ce dernier avec une TRM à **9,5%**. Dans notre série et celle de Lopez-Otero et al., le nombre de patients était de 21 et 26 (avec 31 ASCT réalisées). Ce nombre réduit de patients pourrait expliquer ces taux élevés.

Sur ces 8 séries récentes, 19 TRM sont survenues sur les 735 ASCT réalisées. Ce qui fait un **taux global de TRM à 2,58%**. Ce taux global a été calculé pour les séries publiées avant 2006 dans la revue systématique de Wannesson et al. et a trouvé 22 TRM sur 616 procédures, résultant à un taux de 3,65%.⁶¹ Sur les 19 TRM recensés, la cause de TRM la plus retrouvée a été infectieuse avec des sepsis ou encore des infections fongiques invasives.

Bien que le taux de TRM rapporté par notre étude soit élevé, on note que globalement les taux de TRM dans l'ASCT sans cryoconservation se sont améliorés au cours du temps, et qu'ils semblent comparables à ceux rapportés lors des procédures standards.

➤ L'échec de la greffe (graft failure) :

Parmi les 8 séries examinées, seulement **Deux cas** d'échec de la greffe ont été rapporté sur 2 séries différentes (Naithani et al. , Kulkarni et al.). Il est à noter que malgré un maximum de 53 jours jusqu'à la greffe des neutrophiles, Lopez-Otero n'ont rapporté aucun échec de la greffe. Aucun échec de la greffe n'est survenu dans notre étude de cas.

Avec 2 échecs de la greffe sur 735 procédures, le taux global sur les séries de cas récentes est de **0,27%**. Un taux similaire a été calculé dans la revue systématique des séries de cas avant 2006 de Wanneson et al, et a trouvé 2 cas d'échec de la greffe sur les 553 procédures évaluables, résultant à un taux de 0,36%.

Ainsi, bien que ça soit un évènement exceptionnel, le taux d'échecs de la greffe reste très bas et continue de baisser au fil du temps.

➤ La durée médiane d'hospitalisation :

Lopez-Otero et al. ont été les seuls à avoir réalisé leur étude en ambulatoire (*outpatient basis*) en hospitalisant uniquement les patients lorsqu'ils présentent une complication, le reste des études se sont déroulées avec des patients qui étaient hospitalisés tout au long de la procédure.

La médiane des durées d'hospitalisation pour les séries ayant rapporté cela était de **15,66 jours** avec des extrêmes allant de 10 à 62 jours. Cette donnée n'a pas été recueillie dans notre série de cas.

❖ Réponse après l'ASCT et comparaison :

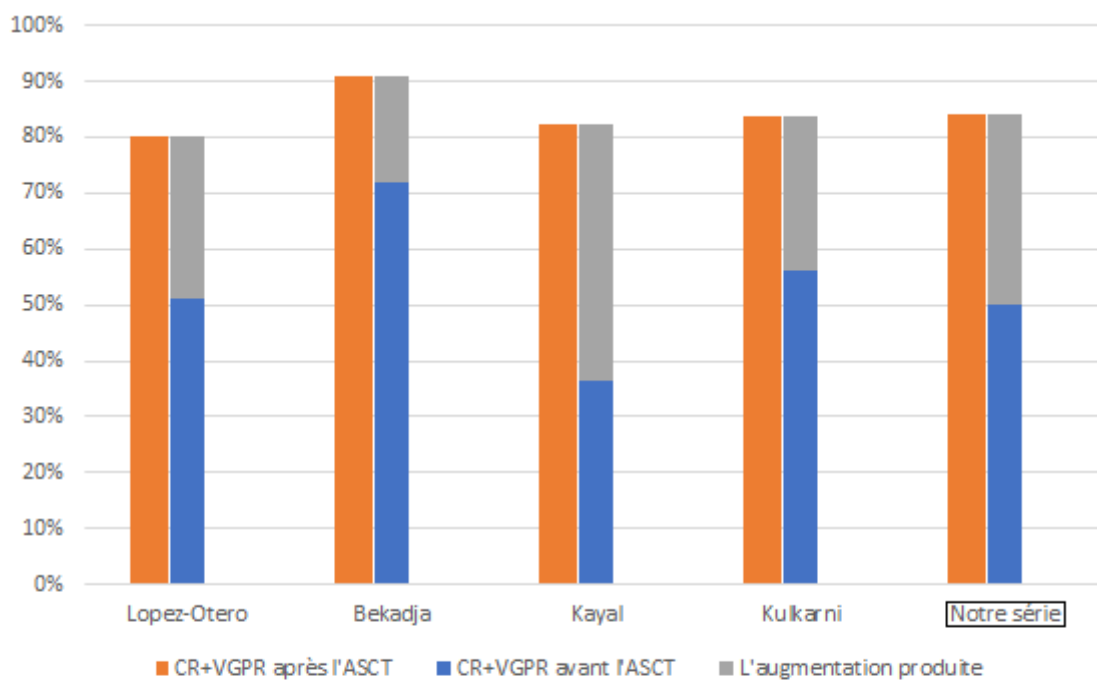
Evaluer la réponse après l'ASCT représente un moment important dans la procédure, c'est un moyen véridique de son efficacité. La comparaison la plus simple à faire est celle d'évaluer le nombre total des bons répondeurs au traitement avant l'ASCT (c'est-à-dire après la chimiothérapie d'induction) et après la CHD suivie de l'ASCT. Certains auteurs ont même pu comparer la réponse globale après l'ASCT avec des séries sous chimiothérapie conventionnelle uniquement réalisées auparavant.

Seuls Kayal et al. ont comparé leur réponse globale après l'ASCT de la même manière que nous l'avons fait dans notre série. Ils ont trouvé :

- Une « **Amélioration** » du statut de la maladie dans 47,8%, comparé à 41,66% dans notre série.
- Une « **Stabilisation** » du statut de la maladie dans 42,4%, comparé à 58,33% dans notre série.
- Une « **Détérioration** » du statut de la maladie dans 2,2%, comparé à 0% dans notre série.

Ces taux sont assez similaires, avec Kayal et al. qui ont eu un taux d'« Amélioration » légèrement meilleur à la suite de l'ASCT, mais il n'y a eu aucun cas de « Détérioration » dans notre série.

Dans la **Figure 10**, on retrouve les profils de réponse globale (lorsqu'ils ont été mentionnés) de chaque série de cas examinée, indiquant le taux de CR+VGPR avant et après l'ASCT, et en comparant les augmentations produites.



Séries	CR+VGPR avant l'ASCT	CR+VGPR après l'ASCT	L'augmentation produite
Lopez-Otero	51%	80%	29%
Ramzi		79%	
Bekadja	72%	91%	19%
Kayal	36,5%	82,3%	45,8%
Kulkarni	56%	83,8%	27,8%
Notre série	50%	84%	34%

Figure 10 : Profils de la réponse globale au traitement avant et après l'ASCT des séries de cas examinées et notre série de cas.

Après la CHD suivie de l'ASCT, le taux de CR+VGPR a augmenté dans toutes les séries examinées en comparaison à celui avant l'ASCT, cette augmentation se situait entre 19% et 45,8% avec une moyenne à **31%**. L'ASCT a permis aux séries qui ont eu un bas nombre de bons répondeurs après l'induction, d'atteindre après l'ASCT un taux élevé comparable aux restes des séries, variant entre **79%** et **91%**, et un taux moyen à **83%**.

Ces chiffres démontrent que même lorsqu'elle est réalisée sans cryoconservation, la CHD suivie de l'ASCT garde tout son intérêt et son efficacité dans le traitement du Myélome Multiple ; car il a été démontré qu'une bonne réponse après l'autogreffe (et surtout une rémission complète CR) est associée à une meilleure survie au long cours.^{79, 80}

❖ Quelques résultats de la survie au long cours :

La survie sans progression (PFS) est définie comme la durée qui s'étend de l'autogreffe jusqu'à la rechute. La survie globale (OS) est définie comme la durée qui s'étend de l'autogreffe jusqu'au décès.

La plupart des séries examinées n'ont pas produit de résultats relevant de la survie au long cours. Comme c'est le cas dans notre étude, le but était de montrer l'efficacité et l'innocuité de l'ASCT sans cryoconservation, elles se sont alors concentrées sur les conséquences immédiates. La survie sans progression (PFS) ainsi que la survie globale (OS) dépendent de paramètres cliniques qui sont plus liés au malade et à sa maladie, qu'au fait que le greffon ait été cryoconservé ou stocké à 4°C. L'analyse de ces résultats nécessite des essais cliniques randomisés en double aveugle, étalés sur très longue période, et avec un suivi rigoureux des patients.

Cependant parmi les études citées, certaines ont quand même fournis les résultats de leur suivi au long cours des patients. Ramzi et al. ont eu une survie sans progression PFS médiane de **27 mois** (6 – 67) et une survie globale OS médiane de **30 mois**. Kayal et al. ont eu une survie sans progression PFS médiane de **35,4 mois** (26,8 – 44,12) et une survie globale OS médiane de **61,7 mois** (0,33 – 222,5).

Pour Kayal et al., la survie sans progression à 5 ans (*5-year PFS*) a été estimée à **35,4%**, et la survie globale à 5 ans (*5-year OS*) a été estimée à **51,5%**.

Pour Kulkarni et al., la survie sans progression à 5 ans (*5-year PFS*) a été estimée à **36,6%**, et la survie globale à 5 ans (*5-year OS*) a été estimée à **62,9%**.

❖ **Récapitulatif des principaux résultats de la revue systématique :**

Caractéristiques	Résultats
Nombre de séries de cas étudiées	8
Période	Entre 2009 et 2018
Nombre total de patients (d'ASCT réalisées)	730 patients (735 ASCT réalisées)
Taux moyen de CR+VGPR avant l'ASCT	55%
Moyenne générale des médianes de la richesse du greffon (Moyennes des extrêmes)	4,22 x 10⁶/Kg (1,38 – 14,46)
Stockage des CSP	A 4°C, pour 1 à 6 jours.
CHD de conditionnement	Melphalan 140–200 mg/m²
Moyenne générale des durées médianes jusqu'à la greffe des neutrophiles (Moyennes des extrêmes)	13,25 jours (7,5 – 26,36)
Taux global de TRM	19 /735 (2,58%)
Taux global d'échecs de la greffe	2 /735 (0,27%)
Taux moyen de CR+VGPR après l'ASCT	83%
Augmentation moyenne du taux de CR+VGPR après l'ASCT	31%

Tableau 11 : Récapitulatif des principaux résultats obtenus des séries de cas descriptives non comparatives.

III-2) Les études descriptives et comparatives :

Après que Sierra et al. aient effectué une comparaison entre l'ASCT sans-CRYO et avec-CRYO dans les lymphomes en 1993,⁷⁸ ce n'est que récemment que 2 études importantes publiées en 2018 ont réalisé le même travail pour le Myélome Multiple. Il est à noter qu'une étude égyptienne semblable a été réalisée en 2015, mais elle avait un nombre de patients réduit, elle ne sera par conséquent pas examinée dans ce travail.⁸¹

Dans le **Tableau 12** ci-dessous sont regroupées les principaux résultats et les différences retrouvées qui sont statistiquement significatives entre le bras d'ASCT avec Cryoconservation et le bras sans Cryoconservation dans les 2 études.

Études	Sarmiento et al. ^[60]			Bittencourt et al. ^[43]		
	CRYO	Non-CRYO	<i>P</i> value	CRYO	Non-CRYO	<i>P</i> value
Pays et Date	Chili et Espagne, Janvier 2018			Brésil, Mai 2018		
Diagnostics	MM et LYMPH			MM		
Nombre de patients	74	42		63	45	
Médiane de la richesse du greffon, x 10⁶/Kg	4,9 (2,2 – 7,8)	5,1 (2,5 – 7,6)	NS	4 (3,2 – 5,1)	3,5 (2,8 – 4,6)	0.04
Viabilité médiane des CD34 avant la réinfusion	95% (91 – 97%)	96% (92 – 96%)	NS			
Durée médiane de la greffe des neutrophiles, <i>J</i>	13 (12 – 40)	9 (9 – 16)	<0.001	13 (12 – 15)	10 (10 – 11)	<0.0001
Durée médiane de greffe des plaquettes, en jours	14 (14 – 48)	11 (10 – 19)	0.003			
Neutropénies fébriles	90%	14%	<0.0001	41%	38%	NS
Mucites sévères G 3-4	65%	11%	0.003			
Nutrition parentérale totale requise	19%	10%	0.003			
Usage de morphine > 10mg/j	64%	11%	0.004			
Durée médiane d'hospitalisation, en jours	20 (14 – 54)	15 (9 – 20)	0.001			
TRM à 30 jours	0	1 (0,5%)		3 (5%)	1 (2%)	
Echec de la greffe	0	0	NS	1	0	

Tableau 12 : Principaux résultats des 2 études ayant comparés l'ASCT sans-CRYO et avec-CRYO.

Le seul résultat en commun statistiquement significatif que les deux études ont rapporté était **une prise de la greffe plus rapide dans l'ASCT sans Cryoconservation**. Sarmiento et al. ont aussi trouvé que les patients ayant reçus une ASCT sans-CRYO ont bénéficié d'une durée d'hospitalisation plus courte, ainsi que d'une incidence de neutropénie fébrile et de mucites sévères inférieure, et qu'ils ont nécessité moins d'alimentation parentérale totale et de doses élevées de morphine.

Il est aussi à noter que la richesse en CD34+ des greffons collectés était similaire dans les 2 études, avec une médiane de viabilité des cellules CD34 évaluée dans l'étude de Sarmiento et al. quasiment égale pour les greffons congelés et non-congelés, ceci même pour les schémas de CHD plus longs destinés aux lymphomes et ayant nécessité 6 jours de stockage à 4°C.

Ces résultats se sont traduits donc par une réduction du coût de la procédure en évitant évidemment la congélation, mais aussi par la diminution de durée de prise de greffe et de la durée d'hospitalisation. Ces résultats montrent aussi que l'ASCT sans-CRYO est moins toxique car elle ne nécessite pas l'utilisation du DMSO comme agent cryoprotecteur.

Ces études ont conclu que l'ASCT sans cryoconservation n'était pas inférieure et qu'elle est tout aussi efficace et sûre. Sarmiento et al. suggéreraient même qu'elle pourrait être supérieure à la méthode standard, mais cette conclusion a été jugée trop hâtive.¹² Des réserves doivent encore être émises, car ces études n'étaient pas randomisées et elles n'ont pas inclus des résultats concernant le suivi au long cours des patients.

IV- Forces et faiblesses du travail :

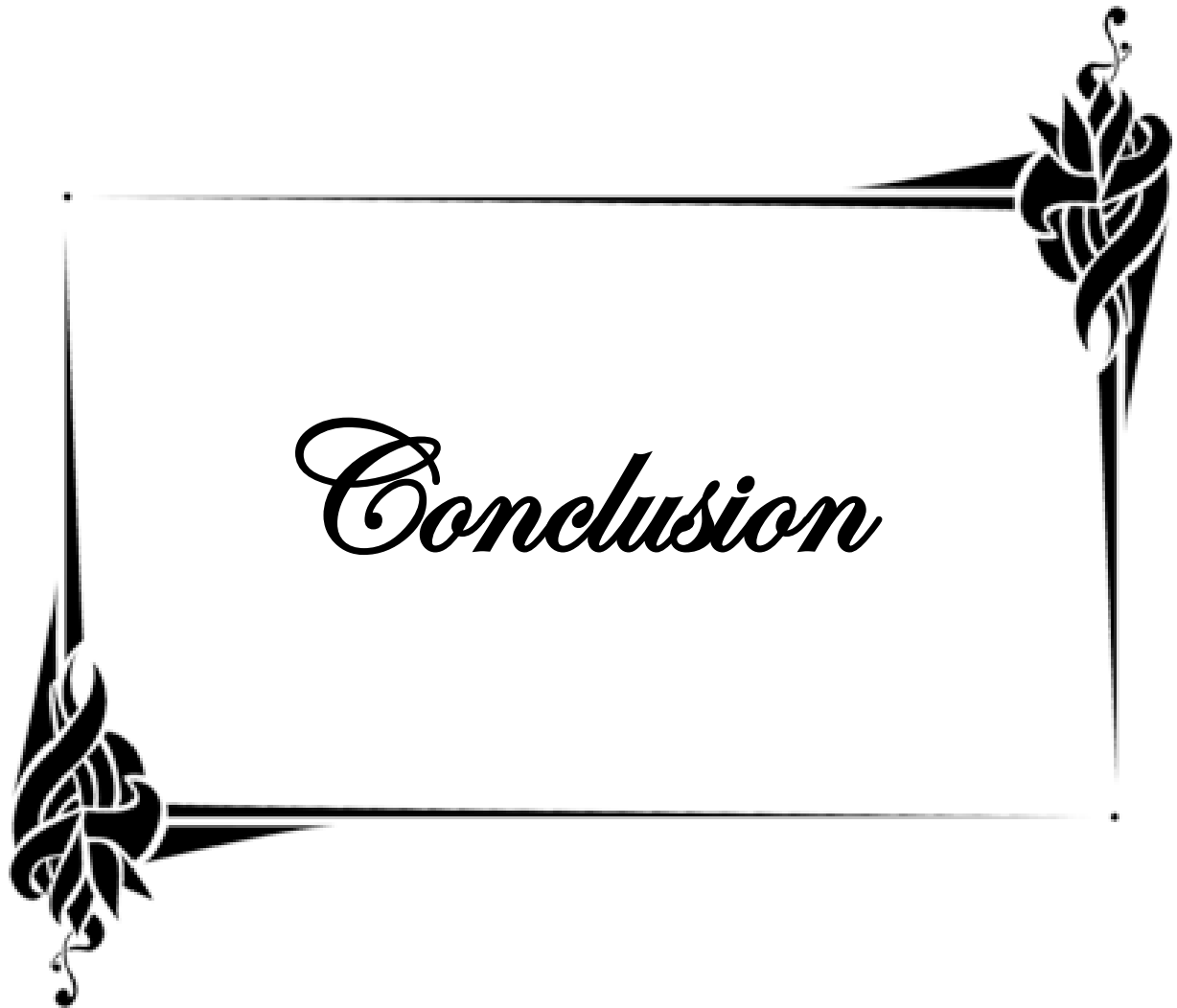
➤ Les faiblesses :

- Malgré que notre étude ait inclus tous les patients ayant bénéficié d'une autogreffe sans cryoconservation sur une période de 4 ans et 3 mois, le nombre de patients reste assez réduit. Ceci a donné lieu à des chiffres qui ne correspondaient pas à ce qui est rapporté dans la littérature, notamment concernant les standards actuels de la TRM exigeant un taux de 1% à 2%. Cette difficulté pourrait être remédiée dans le futur par des études multicentriques qui engloberaient les travaux des secteurs public et privé de plusieurs villes marocaines.
- Ce travail n'a pas inclus le suivi au long cours de patients, car comme il a été discuté, le mode de conservation des CSP impacte plus les conséquences immédiates de l'ASCT que la survie des patients au long cours. Notre étude s'est concentrée sur l'efficacité et l'innocuité de ce mode de stockage. Ce travail rapporté peut être complété par la suite par une étude sur les facteurs prédictifs de la survie au long cours.
- Finalement, une analyse de l'économie du coût engendrée aurait pu aider à mieux comprendre l'importance de cette technique, surtout dans le cadre d'un pays en cours de développement comme le Maroc.

➤ Les forces :

- Il s'agit d'une des premières études marocaines qui examine le stockage sans cryoconservation des cellules souches hématopoïétiques dans l'autogreffe, montrant l'expérience du service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat et des autres services collaborateurs. Ce travail rejoint donc et renforce ceux de la littérature récente provenant d'autres pays en cours de développement.

- Pour ses matériels et méthodes, cette étude a suivi les dernières recommandations et classifications internationales pour la pathologie myélomateuse, mais aussi en matière de greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Les résultats de la série ont tous été encourageants et concordants avec la littérature, la plupart étant dans la moyenne retrouvée, voir parfois meilleurs que cette moyenne.
- Dans sa discussion, ce travail académique a inclus une revue systématique avec une méta-analyse modeste de toutes les études ayant traité du même sujet, surtout celles provenant d'autres pays en cours de développement ; répondant ainsi à tous les objectifs qui lui étaient fixés et pouvant servir comme un repaire pour de prochaines études.



On dit que la nécessité est mère de l'invention ; Dès que le rôle primordial de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le MM fut solidement établi, plusieurs pays en cours de développement ont tenu à ne pas être dépassés, et étaient désireux de proposer la meilleure prise en charge possible pour leurs patients ; et c'est justement de cette nécessité qu'après plusieurs années, l'ASCT « sans cryoconservation » a été reconsidérée, repensée et réétudiée.

En effet, ce travail a rapporté et regroupé ces études issues de 4 continents différents, qu'elles soient anciennes ou récentes, qui n'ont cessé d'attirer l'attention des sociétés savantes sur cette technique alternative moins couteuse et moins toxique. Ce n'est que très récemment qu'ils ont finalement eu gain de cause lorsque le « *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplant* » (WBMT) a confirmé à l'évidence l'efficacité et l'innocuité de cette technique, suggérant aux nouveaux centres de greffe qu'il n'est pas nécessaire d'acquérir des congélateurs pour réaliser les autogreffes.⁸²

Avec une série de 21 cas, ce travail a aussi traduit la volonté du Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat à apporter sa pierre à l'édifice et de partager l'expérience marocaine. Une méthodologie à exigence internationale a été suivie, et des résultats encourageants et concordants avec la littérature récente ont été obtenus, renforçant le constat qu'est la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité de l'ASCT « sans Cryoconservation ».

Cette technique peut être utile dans deux cas de figure. D'abord et avant tout, elle s'adresse aux établissements médicaux de pays en cours développement qui, tout en disposant d'une infrastructure adéquate pour traiter d'autres hémopathies malignes, n'ont pas les ressources nécessaires pour mettre en place de nouvelles unités de cryopréservation. Deuxièmement et pour les nouveaux centres de greffe, elle pourrait être instaurée comme première étape dans la mise en place d'un programme d'autogreffe qui, à terme et préférablement, aura la capacité de cryoconservation.

Notre ambition est de voir de plus en plus de centres de greffe au Maroc ainsi que dans les autres pays en cours de développement, qui proposent une ASCT simplifiée et avantageuse à ses patients atteints de Myélome Multiple, ou encore d'encourager l'ouverture de nouveaux centres de greffe de moelle osseuse.

Finalement, lorsqu'on voit les progrès réalisés par l'immunothérapie cellulaire dans le traitement du MM ainsi que d'autres hémopathies malignes, on comprend le défi qui se présente devant les pays en cours de développement, qui encore une fois ne souhaiteront certainement pas être dépassés. Car qu'il sera crucial d'avoir des infrastructures solides et des programmes de greffes affirmés et performants, afin d'acquérir l'expérience nécessaire pour accueillir et incorporer la vague de nouvelles thérapies prometteuse qui se profile, et dont on commence déjà à sentir l'écume.

Annexe 1 : Les critères diagnostiques de l'IMWG pour le Myélome Multiples et les troubles qui lui sont liés (2014).⁸³

Troubles liés au MM	Critères de définition
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)	<p>Tous ces 3 critères doivent être remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Protéine monoclonale sérique (non-IgM) < 30g/L. ➤ Plasmocytose médullaire clonale < 10%. ➤ Absence de critères d'atteinte d'organe (CRAB) : Hypercalcémie, Insuffisance rénale, Anémie, Lésion osseuses.
Myélome Multiple asymptomatique (SMM)	<p>Ces 2 critères doivent être remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Protéine monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30g/L ; ou Protéine monoclonale urinaire ≥ 500mg/24h et/ou plasmocytose médullaire clonale entre 10 et 60%. ➤ Absence d'évènements qui définissent le Myélome ou d'Amylose.
Myélome Multiple (MM)	<p>Ces 2 critères doivent être remplis :</p> <p>1) Plasmocytose médullaire clonale dystrophique ≥ 10% ; ou Plasmocytome osseux ou extra-médullaire confirmé par biopsie.</p> <p>2) Au moins un ou plusieurs de ces évènements qui définissent le Myélome :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Une preuve qui indique une atteinte d'organe spécifique au MM (CRAB) : <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Hypercalcémie</u> : Calcémie supérieure à 110mg/L (>2.75mmol/L) ; ou une calcémie supérieure de 10mg/L en dessus de la limite normale supérieure. ➤ <u>Insuffisance rénale</u> : Clearance de créatinine < 40mL/min ; ou Créatininémie > 20mg/L (> 177µmol/L). ➤ <u>Anémie</u> : Hémoglobine < 10g/dL ; ou hémoglobine inférieure de 2g/dL en dessous de la limite normale inférieure. ➤ <u>Lésions osseuses</u> : 1 ou plusieurs lésions ostéolytiques sur radiographie standard, TDM ou TEP-DFG. ➤ Une plasmocytose médullaire clonale dystrophique ≥ 60%. ➤ Le Ratio des chaînes légères libres (FLC) ≥ 100. ➤ Plus d'une lésion focale sur l'IRM (dont la taille > 5mm).

Annexe 2 : Fiche d'exploitation utilisée pour l'étude.

Fiche d'exploitation :

Autogreffe de CSH sans cryoconservation dans le Myélome Multiple à l'HMIMV.

• En rapport avec le patient :

N° Du Patient : # ; Sexe : ♂ ♀ ;
Date de naissance : / / ; Date et Age au Diagnostic : / / - ()
Durie et Salmon: I II III ; ISS : I II III ;
OMS : 0 1 2 3 4
FISH : Normale Mauvais Pronostic Non Faite

• Avant et En préparation à l'ASCT :

Protocole d'induction :
Réponse après l'induction (Statut avant ASCT) : RC TBRP RP
Type de mobilisation : G-CSF only.
Nombre de Cytaphérèses : 1 2
Richesse totale du greffon en CD34+ : x 10⁶ / Kg

• En rapport avec l'ASCT elle-même :

Chimiothérapie à haute dose : Melphalan mg/m².
J₀ : / / ; Temps entre le Diagnostic et l'ASCT : Mois.
Date de la neutropénie (PNN<500) : / / (J) ;
Date de sortie d'aplasie (PNN>500) : / / (J) ;
Durée jusqu'à la greffe des neutrophiles : Jours. ; Durée de neutropénie : Jours.

• Conséquences immédiates de l'ASCT :

Nombre de CGR consommés : ; Nombre de CP consommés :
Neutropénie fébrile : Non Oui Infection documentée : Oui Non
Mucite : 0 1 2 3 4
Vomissements : 0 1 2 3 4
Diarrhées : 0 1 2 3 4
Autres :

Transplant-Related Mortality (TRM) : Oui Non ; Date de la TRM :
Réponse après l'ASCT : RC TBRP RP
Comparaison avec la réponse avant l'ASCT : Amélioration Stabilisation



RESUME :

Titre : L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sans cryoconservation dans le Myélome Multiple : Etude monocentrique.

Auteur : MESSOUBER Anas.

Directeur de thèse : Pr. DOGHMI Kamal.

Mots-clés : Autogreffe – Cryoconservation – Myélome Multiple – Chimiothérapie – Pays en cours de développement.

Introduction : L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) est maintenant considérée comme une pierre angulaire dans la prise en charge du Myélome Multiple (MM). Plusieurs pays en cours de développement ont essayé de la simplifier et d'en réduire le coût en proposant une Chimiothérapie à Haute Dose (CHD) par le Melphalan suivie d'une ASCT « sans cryoconservation », qui a la particularité de ne pas congeler le greffon de cellules souches prélevées et de le réinjecter directement dans les jours qui suivent.

Matériel et Méthodes : Ce travail représente une étude rétrospective descriptive d'une série de **21 patients** atteints de MM ayant bénéficié d'une ASCT sans Cryoconservation entre Avril 2015 à Juin 2019 au Service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV de Rabat. La mobilisation s'est faite par **G-CSF seul** et après cytophérèse, les Cellules Souches du sang Périphériques (CSP) ont été stockés à **4°C**. Après la CHD de conditionnement qui a été réalisée par une seule perfusion de **Melphalan à 200mg/m²**, les greffons ont été réinjectés à J0.

Résultats : La médiane d'âge au diagnostic était de **58 ans**. La médiane de la richesse du greffon en cellules CD34+ était de **4,22 x 10⁶/Kg** (2,23 – 12,20). La durée médiane jusqu'à la greffe des neutrophiles était de **11 jours** (10 – 18). Deux décès liés à l'ASCT (TRM) ont été rapportés (**9,5%**). Chez les patients évaluables, après l'ASCT, **41,66%** ont eu une amélioration du statut de la maladie et **58,33%** ont eu une stabilisation sans aucun cas de détérioration. Le taux de CR+VGPR après l'ASCT était de **84%**, soit une augmentation de **34%** du taux de bons répondeurs.

Discussion : Les principaux **avantages et inconvénients** de l'ASCT sans cryoconservation ont été discutés. Une revue systématique des études similaires a été incluse et trouvant **13 études**. La méta-analyse des 7 études les plus récentes avec notre étude a trouvé : La moyenne générale de la richesse du greffon était de **4,22 x 10⁶/Kg** ; La moyenne générale de la durée jusqu'à la greffe des neutrophiles était de **13,25 jours** ; Le taux global de TRM était de **2,58%** et le taux global d'échec de la greffe était de **0,27%** ; L'Augmentation moyenne du taux de CR+VGPR après l'ASCT était de **31%**.

Conclusion : Dans le contexte des pays en cours de développement, la CHD par du Melphalan suivie d'une ASCT sans cryoconservation du greffon est une technique faisable, efficace et sûre dans le traitement du MM. Elle permet de réduire de coût de la procédure et d'éviter la toxicité liée à la cryoconservation (DMSO).

ABSTRACT :

Title: Non-Cryopreserved autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: A monocentric study.

Author: MESSOUBER Anas.

Supervisor: Pr. DOGHMI Kamal.

Keywords: Autologous graft – Cryopreservation – Multiple Myeloma – Chemotherapy – Developing countries.

Introduction: Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is now considered a cornerstone in the management of Multiple Myeloma (MM). Several developing countries have tried to simplify and reduce its cost by offering High-Dose Chemotherapy (HDC) with Melphalan followed by "Non-Cryopreserved" ASCT, which has the unique feature of not freezing the harvested transplant and injecting it directly back within days.

Patients and methods: This work is a descriptive retrospective study of a series of **21 MM patients** who received Non-Cryopreserved ASCT between April 2015 and June 2019 at the Clinical Hematology Department of HMIMV in Rabat. Mobilization was performed by **G-CSF alone** and after apheresis, Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) were stored at **4°C**. After the conditioning HDC which was performed by a single infusion of **Melphalan at 200mg/m²**, the grafts were reinjected on Day 0.

Results: The median age at diagnosis was **58 years**. The median harvested CD34+ cell count was **4.22 x 10⁶/Kg** (2,23 – 12,20). The median time to neutrophil engraftment was **11 days** (10 – 18). The 100-day TRM was **9,5%** (n=2). In evaluable patients, after ASCT, **41.66%** had an improvement in disease status and **58.33%** had a stabilization, no deterioration case was noted. The rate of CR+VGPR after ASCT was **84%**, representing a **34%** increase in the rate of good responders.

Discussion: The main **advantages and disadvantages** of Non-Cryopreserved ASCT were discussed. A systematic review of similar studies was included and found **13 studies**. The meta-analysis of the 7 most recent studies and our study found : The overall mean of CD34+ harvested was **4.22 x 10⁶/Kg** ; The overall mean time to neutrophil engraftment was **13.25 days** ; The overall TRM rate was **2.58%** and the overall graft failure rate was **0.27%** ; The mean increase in the CR+GVPR rate after ASCT was **31%**.

Conclusion: In the context of developing countries, HDC with melphalan followed by Non-Cryopreserved ASCT is feasible, and is an effective and safe technique for the treatment of MM. It reduces the cost of the procedure and avoids DMSO freezing-related toxicity.

ملخص

العنوان: الزرع الذاتي للخلايا الجذعية المكونة للدم بدون تجميد في الورم النقوي المتعدد: دراسة أحادية المركز

المؤلف: أس أمصبر

المشرف: الأستاذ كمال دغمي

الكلمات الأساسية: الزرع الذاتي - الحفظ بالتجميد - الورم النقوي المتعدد - العلاج الكيميائي - البلدان النامية

مقدمة: يعتبر الزرع الذاتي للخلايا الجذعية المكونة للدم حجر الأساس في علاج الورم النقوي المتعدد. فقد حاولت العديد من البلدان النامية تبسيط وخفض تكلفة هذا العملية من خلال تقديم جرعة عالية من العلاج الكيميائي ب "ملفان" ثم يليه زرع ذاتي للخلايا الجذعية بدون تجميد، ويتميز هذا الأخير بخصوصية عدم تجميد الخلايا الجذعية التي تم جمعها وإعادة غرسها في الجسم مباشرة في الأيام التالية

المرضى والأساليب: يمثل هذا العمل دراسة وصفية و استيعادية لسلسلة من 21 مريضاً يعانون من الورم النقوي المتعدد استفادوا من الزرع الذاتي بدون تجميد بين أبريل 2015 و يونيو 2019، في قسم أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط. تم إجراء التحريك بواسطة **العامل حفاز لكرات الدم البيضاء وحده**، وبعد فصل الخلايا الدموية، تم تخزين الخلايا الجذعية الدموية عند 4 درجات مئوية. بعد العلاج الكيميائي بجرعة عالية الذي تم إجراؤه بواسطة سخ واحد من **ملفان عند 200 مجم/م²** ، تم حقن الطعوم في اليوم 0

النتائج: كان متوسط العمر عند التشخيص 58 سنة. كان متوسط عدد خلايا الجذعية المحصودة هو 4.22×10^6 / كجم (2.23 - 12.20). كان متوسط وقت إعادة تشكيل العدلات هو 11 يوماً (10 - 18). لوحظت حالتا وفاة بسبب الزرع الذاتي (9.5%). من المرضى الذين تمكن تقييمهم بعد الزرع الذاتي، 41.66% كان لديهم تحسن في حالة المرض و 58.33% كان لديهم استقرار ، ولم يلاحظ أي حالة تدهور. كان معدل المستجيبين الجيدين للعلاج بعد الزرع الذاتي 84%، وهو ما يمثل زيادة بنسبة 34%

المناقشة: نوقشت **المزايا والصعوبات الرئيسية** التي تطرحها تقنية الزرع الذاتي بدون تجميد. تم ضمن مراجعة منهجية لدراسات من البلدان النامية الأخرى حول نفس الموضوع، بإيجاد 13 دراسة. و قد وجد تحليل الدراسات السبع المنشورة مؤخرًا ودراستنا، أن المتوسط الإجمالي لعدد خلايا الجذعية المحصودة هو 4.22×10^6 / كجم، و أن المتوسط الإجمالي لوقت إعادة تشكيل العدلات هو 13.25 يوماً ؛ و تمثل المعدل الكلي لحالات الوفيات بسبب الزرع الذاتي في 2.58% و المعدل الكلي لفشل الزرع في 0.27% ؛ كان متوسط الزيادة في معدل المستجيبين الجيدين للعلاج بعد الزرع الذاتي 31%.

الخلاصة: في سياق البلدان النامية، فإن العلاج الكيميائي بجرعة عالية من الملفان متبوعاً بالزرع الذاتي للخلايا الجذعية المكونة للدم بدون تجميد هو أمر ممكن، و تقنية فعالة وأمنة لعلاج الورم النقوي المتعدد. فهو يقلل من تكلفة العملية و يتجنب السمية المرتبطة بالتجميد



1. Benjamin II, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 9th edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016. p. 530.
2. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(10):999-1009.
3. Kulkarni U, Devasia AJ, Korula A, Fouzia NA, Nisham PN, Samoon YJ, et al. Use of Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells Is Associated with Adequate Engraftment in Patients with Multiple Myeloma Undergoing an Autologous Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(12):e31-e5.
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-7.
5. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875-83.
6. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(2):183-96.
7. Lopez-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(11):715-9.
8. Costello R, Venton G, Colle J, Labiad Y, Poulin P. Autogreffe de cellules souches hematopoïétiques. *EMC-Hématologie.* 2015;11(2):1-13 [Article 13-060-A-10].
9. Ruiz-Arguelles GJ. Stem Cell Transplantation Procedures Are Becoming Affordable for Individuals Living in Developing (Middle-Income) Countries. *Acta Haematol.* 2016;135(2):79-80.
10. Ramzi M, Zakerinia M, Nourani H, Dehghani M, Vojdani R, Haghhighinejad H. Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience. *Clin Transplant.* 2012;26(1):117-22.
11. Mazur P. Stopping biological time. The freezing of living cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;541:514-31.
12. Gale RP, Ruiz-Arguelles GJ. The big freeze may be over: a contracting universe for cryopreservation? *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(8):947-8.
13. Bekadja MA, et al. Non-cryopreserved peripheral stem cell (pSCs) autograft for multiple myeloma and lymphoma in developing countries. *Int J Hematol and Therap.* 2015;1(1):1-6.
14. Naithani R, Dayal N, Pathak S, Rai R. Hematopoietic stem cell transplantation using non-cryopreserved peripheral blood stem cells graft is effective in multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(9):1198-200.
15. Baldomero H, Aljurf M, Zaidi SZA, Hashmi SK, Ghavamzadeh A, Elhaddad A, et al. Narrowing the gap for hematopoietic stem cell transplantation in the East-Mediterranean/African region: comparison with global HSCT indications and trends. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):402-17.
16. Harif M WD, Novitzky N et al. Special report: Summary of the first meeting of African Blood and Marrow Transplantation (AfBMT) group, Casablanca, Morocco, April 19–21, 2018 held under the auspices of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2019.

17. Ministère de la santé du Royaume du Maroc : ANISO D. Incidence des cancers à Rabat : Année 2005. 2009 [Available from: https://www.irc.ma/wp-content/uploads/2016/pdf_statistique/Registre-des-Cancers-de-Rabat.pdf].
18. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101-19.
19. Lakshman A, Painuly U, Rajkumar SV, Ketterling RP, Kapoor P, Greipp PT, et al. Impact of acquired del(17p) in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2019;3(13):1930-8.
20. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
21. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842-54.
22. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
23. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
24. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):44.
25. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA, Dingli D, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(3):353-67.
26. Elzemity M, Elwahed E, Elafifi A, Moussa M, Attia M, Hegab H, et al. Cryopreservative against noncryopreservative therapy in autologous hematopoietic stem cell transplantation (the Egyptian experience). *Egypt J Haematol.* 2015;40:37-43.
27. Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *Am J Hematol.* 2007;82(6):463-72.
28. Facon T, Yakoub-Agha I, Leleu X. Myélome multiple. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie.* 2003;13-014-E-10.
29. Davis-Sproul JN, Rebecca Haley RN, McMannis JD. Collection and processing marrow products for transplantation. In: Roback JD CM, Grossman BJ, Hillyer CD, editors., editor. *AABB Technical Manual 16 ed* Bethesda 2008. p. 765–86.
30. Hechler G, Weide R, Heymanns J, Koppler H, Havemann K. Storage of noncryopreserved peripheral blood stem cells for transplantation. *Ann Hematol.* 1996;72(5):303-6.
31. Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, Champlin RE, Ciurea SO. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):344-56.
32. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3-9.
33. Sok M, Zavr M, Greif B, Srpčić M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3793-8.
34. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467-73.

35. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis.* 1990;161(3):397-401.
36. Bekadja MA, Brahimi M, Osmani S, Arabi A, Bouhass R, Yafour N, et al. A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):49-53.
37. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1988;6(10):1562-8.
38. Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Arguelles A, Perez-Romano B, Marin-Lopez A, Delgado-Lamas JL. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol.* 1998;58(3):161-4.
39. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles A, Perez-Romano B, Rivadeneyra L. Results of an autologous noncryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single-institution, 10-year experience. *Acta Haematol.* 2003;110(4):179-83.
40. Mishra V, Andresen S, Brinch L, Kvaloy S, Ernst P, Lonset MK, et al. Cost of autologous peripheral blood stem cell transplantation: the Norwegian experience from a multicenter cost study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(12):1149-53.
41. Devadas SK, Khairnar M, Hiregoudar SS, Ojha S, Punatar S, Gupta A, et al. Is long term storage of cryopreserved stem cells for hematopoietic stem cell transplantation a worthwhile exercise in developing countries? *Blood Res.* 2017;52(4):307-10.
42. Kayal S, Sharma A, Iqbal S, Tejomurtula T, Cyriac SL, Raina V. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a single institution experience at All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, using non-cryopreserved peripheral blood stem cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(2):140-7.
43. Bittencourt MCB, Mariano L, Moreira F, Schmidt-Filho J, Mendrone-Jr A, Rocha V. Cryopreserved versus non-cryopreserved peripheral blood stem cells for autologous transplantation after high-dose Melphalan in multiple myeloma: comparative analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):138-41.
44. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles GJ. A Mexican way to cope with stem cell grafting. *Hematology.* 2012;17 Suppl 1:S195-7.
45. Bezwoda WR, Dansey R, Seymour L, Glencross D. Non-cryopreserved, limited number (1 or 2) peripheral blood progenitor cell (PBPC) collections following GCSF administration provide adequate hematologic support for high dose chemotherapy. *Hematol Oncol.* 1994;12(3):101-10.
46. Leon-Rodriguez E, Rivera-Franco MM, Lacayo-Lenero D, Campos-Castro A, Meneses-Medina MI. First - line, non - cryopreserved autologous stem cell transplant for poor - risk germ - cell tumors: Experience in a developing country. *Int Braz J Urol.* 2019;45(1):74-82.
47. Zhang WL, Zhang YI, Zhi T, Huang DS, Wang YZ, Hong L, et al. High-dose chemotherapy combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with advanced malignant solid tumors: A retrospective analysis of 38 cases. *Oncol Lett.* 2015;10(2):1047-53.
48. Bekkouche S. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les neuroblastomes : Experience du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat. Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat: Université Mohammed V de Rabat; 2019, N°265.
49. Lerhrib L. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes de l'enfant : Expérience du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat: Université Mohammed V de Rabat; 2020, N°25.

50. Malmegrim KCR, Lima-Junior JR, Arruda LCM, de Azevedo JTC, de Oliveira GLV, Oliveira MC. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: From Mechanistic Insights to Biomarkers. *Front Immunol.* 2018;9:2602.
51. Ruiz-Arguelles GJ, Leon-Pena AA, Leon-Gonzalez M, Nunez-Cortes AK, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Alvarez I, et al. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Acta Haematol.* 2017;137(4):214-9.
52. Ruiz-Arguelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Leon-Pena AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(3):351-8.
53. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):283-306.
54. Yi X, Liu M, Luo Q, Zhuo H, Cao H, Wang J, et al. Toxic effects of dimethyl sulfoxide on red blood cells, platelets, and vascular endothelial cells in vitro. *FEBS Open Bio.* 2017;7(4):485-94.
55. Zenhausem R, Tobler A, Leoncini L, Hess OM, Ferrari P. Fatal cardiac arrhythmia after infusion of dimethyl sulfoxide-cryopreserved hematopoietic stem cells in a patient with severe primary cardiac amyloidosis and end-stage renal failure. *Ann Hematol.* 2000;79(9):523-6.
56. Benekli M, Anderson B, Wentling D, Bernstein S, Czuczman M, McCarthy P. Severe respiratory depression after dimethylsulphoxide-containing autologous stem cell infusion in a patient with AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(12):1299-301.
57. Hoyt R, Szer J, Grigg A. Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(12):1285-7.
58. Parody R, Caballero D, Marquez-Malaver FJ, Vazquez L, Saldana R, Madrigal MD, et al. To freeze or not to freeze peripheral blood stem cells prior to allogeneic transplantation from matched related donors. *Eur J Haematol.* 2013;91(5):448-55.
59. Cuellar-Ambrosi F, Karduss UA, Gómez WR, Mondragón MC, Velasquez-Lopera M, Calle S. Hematologic reconstitution following high-dose and supralethal chemoradiotherapy using stored, noncryopreserved autologous hematopoietic stem cells. *Transplantation Proceedings.* 2004;36(6):1704-5.
60. Sarmiento M, Ramirez P, Parody R, Salas MQ, Beffermann N, Jara V, et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(8):960-6.
61. Wannesson L, Panzarella T, Mikhael J, Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol.* 2007;18(4):623-32.
62. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem Versus Single Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2009;101(2):100-6.
63. Naumann-Winter F, Greb A, Borchmann P, Bohlius J, Engert A, Schnell R. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD004626.

64. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
65. Mohty M, Harousseau JL. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica*. 2014;99(3):408-16.
66. Ziogas DC, Terpos E, Dimopoulos MA. When to recommend a second autograft in patients with relapsed myeloma? *Leuk Lymphoma*. 2017;58(4):781-7.
67. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;163(5):565-72.
68. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, Williams CD, Brown JM, Cavenagh JD, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(7):e340-51.
69. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):874-85.
70. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2039-51.
71. Billen D. Recovery of lethally irradiated mice by treatment with bone marrow cells maintained in vitro. *Nature*. 1957;179(4559):574-5.
72. Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Kouvelis V, Kostis E, Kapsimali V, Contoyannis D, et al. Non-cryopreserved peripheral blood progenitor cells collected by a single very large-volume leukapheresis: a simplified and effective procedure for support of high-dose chemotherapy. *J Clin Apher*. 2000;15(4):236-41.
73. Kardduss-Urueta A, Gale RP, Gutierrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrieta-Alvarez I, Perez-Fontalvo R, et al. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myeloma and lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):457-60.
74. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):295-308.
75. Puig N, De La Rubia J, Jarque I, Salavert M, Moscardo F, Sanz J, et al. Characteristics of and risk factors for pneumonia in patients with hematological malignancies developing fever after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(12):2367-74.
76. Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96(2):154-63.
77. Zubair A, Zahrieh D, Daley H, Schott D, Gribben JG, Freedman A, et al. Early neutrophil engraftment following autologous BMT provides a functional predictor of long-term hematopoietic reconstitution. *Transfusion*. 2003;43(5):614-21.

78. Sierra J, Conde E, Iriando A, Brunet S, Marin J, Perez de Oteiza J, et al. Frozen vs. nonfrozen bone marrow for autologous transplantation in lymphomas: a report from the Spanish GEL/TAMO Cooperative Group. *Ann Hematol.* 1993;67(3):111-4.
79. Kumar L, Boya RR, Pai R, Harish P, Mookerjee A, Sainath B, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Long-term results. *Natl Med J India.* 2016;29(4):192-9.
80. Kumar L, Ramavath D, Kataria B, Tiwari A, Raj A, Chellapuram SK, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Predictors of long-term outcome. *Indian J Med Res.* 2019;149(6):730-9.
81. Elzemity M, Elwahed E, Elafifi A, Moussa M, Attia M, Hegab H, et al. Cryopreservative against noncryopreservative therapy in autologous hematopoietic stem cell transplantation (the Egyptian experience). *The Egyptian Journal of Haematology.* 2015;40(1):37-43.
82. Aljurf M, Weisdorf D, Hashmi S, Nassar A, Gluckman E, Mohty M, et al. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Recommendations for Establishing a Hematopoietic Stem Cell Transplantation Program in Countries with Limited Resources, Part II: Clinical, Technical, and Socioeconomic Considerations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(12):2330-7.
83. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):981-1114.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم : 276

سنة : 2020

الزرع الذاتي للخلايا الجذعية المكونة للدم بدون تجميد في الورم النقوي المتعدد: دراسة أحادية المركز

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد أنس امصبر

المزاد في 17 يناير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الزرع الذاتي ؛ الحفظ بالتجميد ؛ الورم النقوي المتعدد ؛ العلاج الكيميائي ؛ البلدان النامية

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيسة	السيدة مليكة الصقلي أستاذة في علم المناعة
مشرف	السيد كمال الدغمي أستاذ في علم الدم السريري
عضو	السيدة زبيدة التازي مزعلك أستاذة في الطب الباطني
عضو	السيد عز العرب مسرار أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضو	السيد سليم جنان أستاذ مساعد في علم الدم السريري