

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques



Pr M. BENAKLI,
Pr R. M. HAMLADJI,
Pr R. AHMED NACER

Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse,
Centre Pierre et Marie Curie, Alger

Résumé

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Allo-SCH), anciennement appelée greffe de moelle osseuse, est actuellement une option thérapeutique qui offre un grand espoir de guérison dans une large gamme de maladies hématologiques malignes et non malignes (aplasi médullaire acquise, hémoglobinopathies, déficit immunitaire congénital). Dans les hémopathies malignes, l'allo-SCH est utilisée pour éradiquer un clone malin, dans d'autres cas, elle remplace schématiquement la moelle osseuse par une moelle fonctionnelle. Depuis les années 1960 jusqu'à nos jours, de nombreux progrès ont été réalisés, ce qui a conduit au développement de nouvelles techniques et modalités de greffe pour améliorer la survie des patients et pour étendre les indications d'allogreffe. Ainsi, la meilleure compréhension du système HLA et le raffinement des techniques de typage HLA ont permis d'améliorer les résultats. L'utilisation de greffes de cellules souches périphériques (CSP) a simplifié la procédure pour le donneur. L'avènement des greffes de sang placentaire a permis l'extension des greffes aux patients sans donneur HLA entièrement compatible. L'utilisation d'un conditionnement à intensité réduite a permis d'élargir l'indication aux patients qui en ont été privés jusqu'à ce moment-là. En Algérie, le premier service de transplantation a été mis en place au Centre Pierre et Marie Curie, en Avril 1998. Plus de 2000 patients ont en bénéficié pour de multiples indications.

Abstract

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AH SCT), formerly known as bone marrow transplantation, is currently a therapeutic option that provides great hope for cure in a wide range of malignant and non-malignant hematological diseases (acquired aplastic anemia, hemoglobinopathies, congenital immune deficiencies). In malignant hemopathies, allogeneic stem cells transplantation is used to eradicate a malignant clone, in other cases it is schematically replacing bone marrow deficient by a functional marrow. From the 1960s to the present, many advances have been made which have led to the development of new grafting techniques and modalities to improve Survival of patients and to extend allograft indications. Thus, the better understanding of the HLA system and the refinement of HLA typing techniques have resulted in an improvement in the results of unrelated transplants. The use of peripheral stem cell grafts (CSP) has simplified the procedure for the donor. The use of placental blood grafts and graft manipulations permits transplantation in patients without a fully compatible HLA donor. The use of an reduced intensity conditioning has allowed to widen the indication to patients who have been deprived of them until then. In Algeria, the first transplant department was set up at the Pierre and Marie Curie Center, in April 1998. More than 2000 patients underwent AH SCT for many indications.

>>> *Key-words :*

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation,
Hematological Diseases

Introduction :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), anciennement appelée greffe de moelle osseuse, est actuellement une option thérapeutique qui apporte un grand espoir de guérison dans un grand nombre d'affections hématologiques malignes (hémopathies malignes) et non malignes (aplasie médullaire, hémoglobinopathies, déficits immunitaires congénitaux) ainsi que dans un certain nombre d'affections extra hématologiques de nature cancéreuse ou non.

Dans les hémopathies malignes, l'allogreffe a pour but d'éradiquer un clone malin, dans les autres cas, il s'agit schématiquement de remplacer une moelle osseuse déficiente par une moelle fonctionnelle.

Depuis l'avènement des greffes à la fin des années 60 (travaux de J. Mathé et ED. Thomas) à ce jour, de nombreux progrès ont été réalisés qui ont permis le développement de nouvelles techniques et modalités de greffe afin d'améliorer la survie des patients et d'étendre les indications des allogreffes. Ainsi, la meilleure compréhension du système HLA et l'affinement des techniques de typage HLA ont eu pour conséquence une amélioration des résultats des greffes non apparentées. L'utilisation de greffons de cellules souches périphériques (CSP) a permis d'alléger la procédure pour le donneur. Le recours à des greffons de sang placentaire et à des manipulations des greffons autorisent la greffe chez des patients ne présentant pas de donneur complètement HLA compatible. L'utilisation d'un conditionnement atténué à vocation essentiellement immunosuppressive a permis d'élargir l'indication des greffes à des patients qui en ont été privés jusque là.

En Algérie, a été créé au CPMC, le premier centre de greffe en Avril 1998, il a permis de réaliser à ce jour plus de 2000 allogreffes.

Concept général de la greffe :

Historiquement, la technique de l'allogreffe de CSH a été développée avec l'utilisation de conditionnements myéloablatifs et immunosuppresseurs. Conceptuellement, la myéloablation, à base d'irradiation corporelle totale (qui n'a actuellement que des indications très restreintes) ou d'agents radiomimétiques tels que le Busulfan, apparaissait indispensable pour vider la niche médullaire et ainsi permettre la prise de greffe. L'immunosuppression, quant à elle, a un double objectif : éliminer les cellules immunocompétentes du receveur afin d'empêcher le rejet du greffon et maîtriser les lymphocytes T du greffon afin de limiter ou empêcher les manifestations de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) durant quelques semaines ou mois, jusqu'à l'installation d'une immunotolérance entre le patient et le greffon. Cette immunosuppression est assurée durant

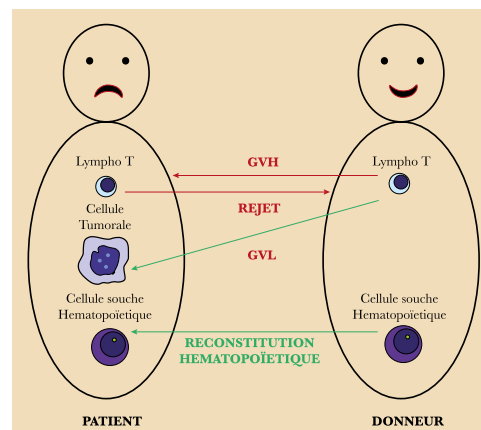
le conditionnement par des drogues telles que le cyclophosphamide ou la fludarabine puis par l'administration d'inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) seuls ou en association avec d'autres drogues immunosuppressives.

Cependant, ces conditionnements myéloablatifs, pour efficaces qu'ils soient, sont très toxiques et pourvoyeurs de séquelles au long cours. Leur toxicité aiguë les rend inutilisables chez les patients présentant des comorbidités. Ainsi, se sont développés à la fin des années 1990 des conditionnements d'intensité réduite voire non myéloablatifs avec une moindre toxicité tant aiguë qu'au long cours.

Dans une hémopathie maligne, l'intérêt est double : d'abord, le patient bénéficie de l'effet-dose du conditionnement myéloablatif et immunosuppresseur réalisé avant la greffe, ensuite, l'injection d'un greffon provenant d'un donneur sain permet de remplacer le système hématopoïétique malade mais aussi le système immunitaire. Il existe donc un effet immunothérapeutique de la greffe. Les cellules immunocompétentes du donneur, essentiellement les lymphocytes T peuvent reconnaître, du fait de la disparité d'histocompatibilité, les cellules du receveur et les détruire.

Cet effet greffon vers le receveur est double : l'effet contre les cellules constitutives du donneur est toxique, il est appelé réaction du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host : GVH*) puisqu'il détruit les cellules somatiques du receveur. Mais il existe aussi un effet bénéfique, c'est l'effet greffe contre la maladie (*Graft-versus-malignancy : GVM ou Graft-versus-leukemia : GVL*) qui traduit la reconnaissance et la destruction par les cellules immunocompétentes du greffon des cellules tumorales résiduelles du receveur.

Dans les hémopathies non malignes, l'utilisation de conditionnement myéloablatifs est nécessaire sans lesquels la fréquence de rejets primaires ou secondaires est importante. Seules les aplasies médullaires idiopathiques ou congénitales doivent faire l'objet d'un usage quasi systématique de conditionnements d'intensité réduite.



Sources de CSH :

Un greffon permettant une allogreffe de CSH peut provenir de trois sources : moelle, sang périphérique ou sang placentaire.

Moelle osseuse : le donneur est prélevé sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures et si besoin des crêtes iliaques antérieures et du sternum sans dépasser 20 ml/kg du poids du donneur. Un minimum de 3×10^8 cellules nucléées/kg de poids du receveur est nécessaire. La moelle est ensuite transfusée au receveur qui a reçu au préalable le conditionnement.

Cellules souches périphériques (CSP) : un greffon de CSP allogénique peut être obtenu à partir d'un prélèvement sanguin après mobilisation par facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) administré par voie sous-cutanée au donneur à une dose de 10 µg/kg/jour. Le recueil de CSP par cytophérèse (1 à 3) est commencé à partir du cinquième jour d'administration de G-CSF. Le greffon ainsi constitué contient en moyenne 4 fois plus de cellules souches CD34+ et 10 fois plus de lymphocytes T qu'un greffon médullaire.

Afin d'éviter le risque d'hémolyse en cas d'incompatibilité au niveau du système ABO et/ou Rhésus entre le donneur et le receveur, une manipulation ex-vivo du greffon médullaire est effectuée conduisant à sa désérythrocytation.

Sang placentaire (ou sang de cordon) : les cellules de sang placentaire sont prélevées à la naissance et congelées. Elles sont prélevées à partir du cordon dès qu'il est clampé alors que le placenta n'est pas encore expulsé. Bien que le nombre de cellules nucléées soit plus bas dans le sang placentaire, les cellules souches hématopoïétiques du sang de cordon ont des capacités de prolifération et d'expansion plus grandes. Son utilisation est cependant limitée par le poids du receveur. Une quantité de 3×10^7 cellules nucléées/kg est nécessaire à la greffe, ce qui nécessite parfois l'utilisation de 2 voire 3 greffons provenant de donneurs différents.

Choix du donneur :

Il est admis actuellement que tout patient a un donneur. La plupart des allogreffes sont réalisées à partir d'un donneur familial HLA identique. Le recours aux donneurs non apparentés est en déclin en raison de l'avène-

ment des greffes haplo-identiques avec des résultats très intéressants.

Donneur apparenté :

L'identité HLA pour les antigènes de classe I (HLA A, B) et de classe II (HLA DR) est recherchée préférentiellement par biologie moléculaire. Elle permet un meilleur appariement entre donneur et receveur.

- **Donneur géno-identique (*matched related*) :** s'il existe dans la fratrie plusieurs frères et sœurs HLA identiques avec le patient, le donneur sera choisi en fonction de son statut CMV et des facteurs de risque de GVHD chez le receveur (sexe du donneur, groupes sanguins, nombre de grossesses chez la femme donneuse).

- **Donneur phéno-identique :** plus rarement le donneur est l'un des parents notamment en cas de consanguinité. Dans ce cas, le risque de GVH et rejet est relativement important.

- **Donneur haplo-identique :** avec un haplotype commun (fratrie, père ou mère, enfants, oncles), il présente l'avantage d'être quasiment disponible pour tout patient (hormis le cas d'un patient adopté sans enfant) en sachant que ce type de greffe n'est validé actuellement que pour les hémopathies malignes.

Donneur non apparenté :

Les fichiers internationaux donneurs volontaires comptent plus de 10 millions d'individus et celui des banques de sang de cordon compte plus d'un million de greffons. Cependant, les patients originaires de populations peu représentées dans ces fichiers ont peu de chance de trouver un donneur à l'exemple de la population Algérienne.

En Algérie, statistiquement plus de 70 % des patients ont un donneur géno-identique en raison de la taille relativement élevée des familles.

Transfusion du greffon :

La greffe de CSH est une simple perfusion du produit de prélèvement du donneur. Elle a lieu à un jour prédéterminé J0 faisant suite au conditionnement.

Les greffons de moelle ou CSP non congelés sont injectés après prélèvement le plus tôt possible.

Les greffons congelés sont décongelés au pied du lit du patient par immersion dans de l'eau stérile à 37° et immédiatement injectés dans la circulation sanguine du malade.

Mesures prophylactiques :

Prophylaxie anti-infectieuse :

- Chambre stérile et flux laminaire, nécessaires dans les greffes myéloablatives.
- Principe de nourriture stérile avec décontamination digestive.
- Prophylaxie primaire des candidoses.
- **Prophylaxie primaire de l'aspergillose** : flux laminaire. Les patients ayant déjà eu une aspergillose doivent recevoir une prophylaxie secondaire.
- **Prophylaxie anti-CMV** : produits sanguins filtrés (déleucocytés).
- **Prophylaxie anti-HBS** : traitement antiviral pour tout patient avec anticorps anti-HBc et immunoglobulines anti HBS jusqu'à 6 mois si le donneur est HBS positif et receveur négatif.
- **Prophylaxie du *Pneumocystis carinii*** : Bactrim® pour tout patient sous corticothérapie.
- **Prophylaxie antitoxoplasme** : Bactrim® jusqu'à 6 mois chez tout patient positif avec donneur négatif pour le toxoplasme.

Prophylaxie de la GVH : l'association ciclosporine-méthotrexate connue classiquement est la plus utilisée. La ciclosporine est poursuivie pendant au moins 6 mois puis, en l'absence de GVH, diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt total. Dans la greffe non myéloablatif, le Cellept remplace généralement le méthotrexate.

Le traitement transfusionnel : Les produits sanguins, culots globulaires et concentrés plaquettaires sont filtrés et irradiés afin d'éviter le risque de GVH transfusionnelle.

Complications :

Les complications immunologiques :

Rejet ou non prise de greffe (*Host versus Graft* : HVG) : peut être lié à un processus immunologique ou à une inhibition de l'hématopoïèse toxique ou virale. Le rejet est dû à la persistance, après conditionnement, de lymphocytes T de l'hôte capables de s'activer et de rejeter le greffon, rapidement après le conditionnement ou même après l'installation d'un chimérisme mixte. C'est une complication rare (moins de 2%), favorisée par la disparité HLA, le conditionnement non myéloablatif, un greffon pauvre en cellules souches CD34+ et une déplétion en cellules T du greffon.

La maladie du greffon contre l'hôte (*Graft-versus-Host-Disease* : GVHD) : c'est la complication principale et

limitante de la greffe de moelle allogénique. Elle est décrite chez l'animal dès les années 50 sous le nom de maladie secondaire.

La GVH aiguë : sa physiopathologie est complexe. Elle fait intervenir l'immunité cellulaire, humorale et des phénomènes inflammatoires avec de nombreuses interactions entre ces différents types de réactions. Les lymphocytes T du donneur reconnaissent sur les tissus de l'hôte une différence des antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité. Il en résulte une activité cytotoxique avec sécrétions de cytokines.

Elle survient généralement entre 2 à 5 semaines après la greffe avec une fréquence de 10 à 80 %. Les trois organes cibles sont la peau, le foie et le tube digestif. La GVH aiguë et son traitement retardent la reconstitution immunitaire et augmentent le risque d'infections opportunistes.

Une classification clinique en quatre grades (grades de Glucksberg), selon le degré d'atteinte de chaque organe cible, permet d'apprécier la sévérité de la GVH. La mortalité des GVH de grade IV dépasse 80 %.

Facteurs de risque :

Les facteurs favorisant la survenue d'une GVHA sont : l'âge élevé du receveur, maladie évolutive au moment de la greffe, le donneur féminin, surtout en cas de grossesses antérieures et si le receveur est un homme, l'utilisation d'un conditionnement myéloablatif, l'infection après la greffe, la disparité HLA (plus grande incidence de la GVH dans les greffes non apparentées) et le type du greffon. La fréquence et la gravité de la GVH aiguë imposent un traitement prophylactique systématique.

La GVH chronique : La GVH chronique est souvent considérée comme une maladie auto-immune. Les lymphocytes T impliqués reconnaissent des antigènes du CMH de classe II. Ils produisent des cytokines qui peuvent stimuler la production du collagène par les fibroblastes. Elle apparaît en règle à partir du troisième mois mais parfois plus tôt. Les formes précoces voire subaiguës intermédiaires, ne sont pas exceptionnelles.

Les principaux facteurs favorisants sont : l'âge et la survenue préalable d'une GVH aiguë. D'autres facteurs augmentent le risque de survenue de GVH chronique comme la disparité HLA, le type et la durée de la prophylaxie de la GVH aiguë, le greffon à partir de CSP. La meilleure prévention de la GVH chronique est celle de la GVH aiguë. Le traitement de référence en première intention associée, durant plusieurs mois, la ciclosporine et la corticothérapie. De nouvelles thérapies représentent actuellement une alternative :

mycophénolate mofetil, photochimiothérapie, anticorps monoclonaux comme le Rituximab.

Il est certain que les traitements de la GVHD aggravent l'immunosuppression induite par le conditionnement pré-greffe et aggravent donc le risque infectieux pour le patient.

Les complications infectieuses :

Durant la période d'aplasie, la neutropénie, l'altération de la barrière digestive secondaire au conditionnement sont des facteurs contribuant à la survenue d'une infection. En aplasie, la symptomatologie d'une infection est souvent pauvre du fait de l'absence de signes inflammatoires.

La fièvre est souvent le seul stigmate d'infection. Les points d'appel cliniques les plus fréquents sont les foyers pulmonaires, les infections à point de départ buccal ou pharyngé.

Le conditionnement atténué permet la réduction de l'incidence et la sévérité des infections.

Les infections bactériennes sont fréquentes, peuvent être pulmonaires, buccales, digestives. Compte tenu de l'éventail très large des germes rencontrés, l'antibiothérapie doit comporter une association synergique rapidement bactéricide.

Le risque d'infection fongique augmente avec la durée d'aplasie. Les champignons les plus souvent en cause sont les *Candida* et l'*Aspergillus*. Elles peuvent survenir également chez les patients traités pour GVH par corticothérapie.

L'infection à *Aspergillus* se fait habituellement par inhalation de spores. Les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et sinusiennes. Les signes évocateurs sont la fièvre résistante aux antibiotiques, la toux, la dyspnée et douleur thoracique. La radiographie du thorax montre un ou plusieurs infiltrats non spécifiques mais c'est surtout le scanner thoracique qui peut mettre en évidence un signe évocateur précoce : le signe du halo qui réalise un flou périlésionnel en verre dépoli situé à la périphérie d'une lésion nodulaire le plus souvent. Le signe du croissant gazeux quant à lui qui correspond à une cavitation, est plus tardif.

Les infections à CMV sont dues soit à des réactivations virales chez les patients séropositifs avant la greffe, soit à des transmissions par le greffon ou beaucoup plus rarement par les produits sanguins maintenant systéma-

tiquement déleucocytés. Le virus peut être à l'origine d'une maladie à CMV en particulier pneumopathie ou colite potentiellement mortelle en l'absence de traitement. La détection des réactivations à CMV par antigénémie ou par PCR permet un diagnostic précoce et un traitement rapide par ganciclovir ou foscarnet.

D'autres infections (varicelle, zona, hépatite B et C), favorisées par le déficit immunitaire, sont dues à des réactivations virales ou à des transmissions par le greffon.

La maladie veino-occlusive (MVO) : La maladie veino-occlusive du foie, secondaire à la toxicité des traitements radio-chimiothérapeutiques, débute dans les 2 à 3 premières semaines post-greffe. Il s'agit d'une obstruction primitivement non thrombotique des petites veines centro-lobulaires hépatiques. Le diagnostic repose sur l'existence, dans les premières semaines après greffe, d'une bilirubine > 20 mg/l et deux des trois critères suivants : hépatomégalie ou douleur de l'hypochondre droit, ascite ou prise de poids (>5%). Les facteurs de risque sont : élévation des transaminases avant la greffe, hépatite virale, fibrose hépatique, dose et débit de l'irradiation, dose de busulfan orale non ajustée. Son incidence moyenne est de 5 à 30% et son évolution est parfois fatale par défaillance multiviscérale. Le traitement fait appel à des mesures non spécifiques pour maintenir une pression veineuse centrale et une perfusion rénale suffisantes et au defibrotide.

De nombreuses autres complications précoces (neurologiques, syndrome de fuite capillaire, pneumopathies interstitielles) et tardives (cataracte, hypothyroïdie, infertilité, troubles de la croissance, ostéonécrose, cardiopathie, néoplasies secondaires) peuvent se voir justifiant des contrôles réguliers à vie.

Les rechutes :

La très grande majorité des rechutes surviennent sur les cellules de l'hôte, témoignant de la persistance de cellules anormales résiduelles après le conditionnement. Certains facteurs favorisent les rechutes post-greffe : greffe syngénique (à partir d'un donneur monozygote), greffe réalisée en phase avancée de la maladie, prophylaxie de la GVH comportant une déplétion T, absence de GVH. L'injection des lymphocytes du donneur (DLI) a transformé le pronostic des rechutes post-greffe. Ces lymphocytes sont recueillis par cytophères chez le donneur et injectés en une seule fois ou par paliers de doses croissantes.

Indications :

Maladies non malignes :

- Aplasies médullaires constitutionnelle (Anémie de Fanconi) ou acquises,
- Déficits immunitaires combinés sévères,
- Hémoglobinopathies (thalassémie, drépanocytose),
- Déficit enzymatique portant sur le tissu hématopoïétique (maladie de Gaucher...),
- Autres pathologies (ostéopétrose).

Maladies malignes :

- Leucémies aiguës myéloïdes et lymphoïdes,
- Leucémie myéloïde chronique et néoplasies myéloprolifératives,
- Syndromes myélodysplasiques,
- Lymphomes, myélomes, leucémie lymphoïde chronique,
- Certaines tumeurs solides.

Bibliographie:

- 1- Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res* 1965;25:1525-31.
- 2- Thomas E, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:832-43.
- 3- Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:621-6.
- 4- Appelbaum F. Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature* 2001;411:385-9.
- 5- Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-83.
- 6- Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(12): 1530-1538.
- 7- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Non myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91:756-63.
- 8- Sorror M, Maris M, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplant (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
- 9- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non myeloablative conditioning and high-dose, post transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):641-650.

Courrier des lecteurs

Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ? Merci d'adresser votre courrier à redaction@el-hakim.net

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction / spécialité, localité, et si c'est le cas de toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de **El Hakim** se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle et au respect des personnes.

GELPHORE®



Antioxydant et Anti-âge



GELPHORE®

Senior Q10

Gelée royale + Coenzyme Q10
+ Vitamines + Minéraux

Antioxydant et Anti-âge

10 flacons buvables de 11 ml

- ✓ Gelée royale
- ✓ Coenzyme Q10
- ✓ Vitamines
- ✓ Minéraux



**Antioxydant, Protecteur Cardiaque
et Générateur d'énergie**

GELPHORE®

Senior Q10

Complément alimentaire à base de gelée royale + Vitamines et Minéraux

- La Gelée royale nutriment Anti-âge permet d'infléchir le processus de vieillissement cellulaire
- La CoQ10 assure la production d'énergie utilisable par la cellule sous forme d'ATP nécessaire pour toutes les cellules de l'organisme.
- Gelée Royale +Co Q10 = Accentuation de l'effet antioxydant et antiâge



INDICATIONS:

- Vieillesse cellulaire (Anti-âge).
- Lutter contre les radicaux libres (effet antioxydant).
- Maintenir une bonne santé cardiovasculaire.
- Fatigue et surmenage.

POSOLOGIE:

- 1 flacon par jour avant le petit déjeuner.
- La durée du traitement est de 1 à 3 mois à renouveler si nécessaire.

✉ 08 Site Oued El Kerma Saoula Alger ☎ +213 (0) 23 53 81 19

@ contact@frater-razes.com / www.frater-razes.com

f Les laboratoires Frater Razes

t @FraterRazes

in Les laboratoires Frater Razes SPA

