

L'autogreffe



Pr M A. BEKADJA,
Service d'Hématologie,
EHU 1er Novembre, Oran.

Résumé

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un procédé thérapeutique introduit vers les années soixante dans la prise en charge des hémopathies malignes, principalement les leucémies aiguës, les lymphomes et le myélome multiple (MM). Aujourd'hui, l'autogreffe de CSH est le standard de traitement dans le MM en 1ère intention et utilisée en rattrapage dans les formes réfractaires ou en rechute des lymphomes. La procédure d'autogreffe comprend plusieurs étapes dont la mobilisation, le recueil, la conservation des CSH, le conditionnement et enfin la perfusion des CSH. À l'EHU d'Oran, la particularité de l'autogreffe consiste en la conservation des CSH à +4°C au réfrigérateur durant 1 à 7 jours. En simplifiant la procédure, l'autogreffe de CSH non congelées, peut être implantée au niveau de l'ensemble des services d'hématologie du pays. Les résultats obtenus au niveau de l'EHU 1^{er} Novembre sont très satisfaisants et nous encouragent à maintenir et poursuivre la même procédure.

>>> Mots-clés :

Autogreffe, cellules souches, hématopoïèse, hémopathies, malignes.

Introduction :

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un procédé thérapeutique introduit vers les années soixante dans la prise en charge des hémopathies malignes dans un premier temps⁽¹⁾, puis secondairement dans les tumeurs solides⁽²⁾ et les affections auto immunes⁽³⁾. Le principe de l'autogreffe consiste en la réinjection des cellules hématopoïétiques du patient, après un traitement préalable par une polychimiothérapie utilisant de hautes doses supra létales. Ainsi, la chimiothérapie à hautes doses va réduire au maximum la masse tumorale mais également détruire les cellules normales et donc induire une aplasie médullaire sévère et profonde. L'autogreffe va permettre aux cellules injectées de rejoindre la moelle osseuse (*Homing*) et entraîner une reprise de l'hématopoïèse avec une remontée du taux des leucocytes, des globules rouges et des plaquettes. L'autogreffe est donc un traitement de support permettant d'éviter

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapeutic procedure introduced in the sixties in the management of malignant hemopathies, mainly acute leukemias, lymphomas and multiple myeloma (MM). Today, HSCT is the standard of treatment in MM in front line and used in salvage therapy in refractory or relapsed forms of lymphomas. The procedure for autologous transplantation involves several steps, including mobilization, apheresis of HSC, storage of HSC, intensification and infusion of HSC. At Oran EHU, the particularity of the autograft consists in the preservation of CSH at + 4 ° C in the refrigerator for 1 to 7 days. By simplifying the procedure, the autograft of non-frozen HSC can be implanted in the whole hematology services of the country. The results obtained in the EHU 1st November are very satisfactory and encourage us to maintain and continue the same procedure.

>>> Key-words :

Autologous, stem cell, hematopoiesis, hemopathy, malignancy.

l'écueil de l'aplasie médullaire profonde secondaire à la chimiothérapie à fortes doses.

Cette technique a été introduite en Algérie en 1998 à Alger au niveau du service d'Hématologie et de greffe de moelle osseuse du CPMC, et en 2009 à Oran, au niveau du service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire de l'EHU 1er Novembre d'Oran. L'autogreffe a permis le traitement en rattrapage des rechutes et des formes réfractaires de certaines hémopathies malignes, comme les lymphomes non Hodgkiniens ⁽⁴⁾, le lymphome de Hodgkin ⁽⁵⁾, le myélome multiple (MM) ⁽⁶⁾, la leucémie lymphoïde chronique ⁽⁷⁾ ou les leucémies aiguës ⁽⁸⁾. En raison du risque de contamination du greffon par les cellules tumorales et des difficultés de manipulations du greffon in vitro, l'autogreffe a été abandonnée dans les leucémies aiguës ; par contre, elle est devenue le standard de traitement en première intention au cours du MM ⁽⁹⁾, dans le lymphome du manteau ⁽¹⁰⁾ et dans le lymphome diffus à grandes cellules B de stade avancé ⁽¹¹⁾.

Modalités de l'autogreffe :

Après une chimiothérapie dite d'induction en vue d'obtenir une réponse complète ou partielle, le patient est préparé en consultation pré greffe en vue de l'autogreffe, dont le processus comprend plusieurs étapes :

1. Étape de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSH) :

La mobilisation des CSH est réalisée à l'aide d'injections en sous cutanée, d'un facteur de croissance cellulaire (G-CSF) pendant une durée de cinq jours à raison de 10 à 15 microgrammes/kg de poids/jour ^(12,13,14,15).

2. Étape de recueil des cellules souches périphériques :

Le recueil des CSH est effectué à l'aide d'une machine de cytophérèse, permettant de prélever les cellules souches CD34+, connectée au patient au niveau d'une veine périphérique (Figure 1). Le comptage des CSH CD34+ ainsi que la viabilité des CD34+ sont réalisés à l'aide d'un cytomètre en flux (Figure 2).



Figure 1 : Appareil de cytophérèse de type OPTIA (CD34+).



Figure 2 : Cytomètre en flux.

3. Étape de conservation des cellules souches périphériques :

Deux méthodes de conservation des cellules souches périphériques existent, la première consiste en la congélation des CSH à -180°C dans de l'azote liquide mais nécessitant un conservateur des cellules, le DMSO (*dimethyl sulfone aldehyde*), associé à de l'albumine et des équipements spécifiques, nécessaires à la cryopréservation (Figure 3). La deuxième méthode, beaucoup plus simple, consiste à conserver les CSH sans préparation préalable dans un réfrigérateur à $+4^{\circ}\text{C}$ pendant une durée variant de 24H à 7 jours ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. À l'EHU d'Oran, nous avons opté pour la seconde méthode après une étude de viabilité des CSP in vivo à $+4^{\circ}\text{C}$ et une étude observationnelle de faisabilité ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.



Figure 3 : Unité de Congélation de l'Unité de greffe de l'EHU 1er Novembre.

4. Étape d'intensification ou conditionnement :

Le conditionnement ou l'intensification représente le véritable traitement, car il porte sur l'utilisation d'une polychimiothérapie à haute dose, différente selon les indications (Tableau 1). Le conditionnement est myéloablatif avec pour objectif l'éradication des cellules tumorales ^(20,21, 22, 23, 24).

Protocole	CBV (n=15)	EAM (n=15)	BEAM n=15)
BCNU (Mg/m ²)	400 j-3	-	300 j-6
Etoposide (Mg/m ²)	800 j-3 à j-1	200 j-5 à j-2	200 j-5 à j-2
Aracytine (Mg/m ²)	-	1000 x 2/12H j-5 à j-2	400 j-5 à j-2
Melphalan (Mg/m ²)	-	140 J-1	140 J-1
Cyclophosphamide (Mg/m ²)	60 J-3 à j-2	-	-

Tableau 1 : Protocoles de chimiothérapies d'intensification utilisés

5. Étape de perfusion des cellules souches périphériques :

24 à 48h après la fin de la chimiothérapie de conditionnement - durée nécessaire pour éviter la destruction ou l'altération des CD34+ à transfuser - les CSH sont perfusées au patient après une prémédication préalable.

Au cours de cette phase, une prévention de la mucite, complication fréquente, en particulier avec l'utilisation du melphalan à haute dose, est réalisée à l'aide de la cryothérapie.

6. Étape de l'aplasie médullaire :

La phase d'aplasie est caractérisée par la chute du taux de l'hémoglobine, une leuco-neutropénie et une thrombopénie. Cette phase incontournable, est « gérée » par la transfusion de culots globulaires, de plaquettes et l'utilisation des antibiotiques, des antiviraux et/ou des antifongiques, soit à titre préventif, soit à titre curatif. Les CSH jouent un rôle capital dans cette phase en permettant de réduire la durée de l'aplasie.

7. Étape de prise de greffe :

La prise de greffe est la dernière étape du processus. Elle est attestée par la remontée du taux de l'hémoglobine, celle du taux des leucocytes, en particulier, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes. L'évaluation de l'autogreffe est réalisée habituellement environ trois mois après la sortie d'aplasie (J 100) et la prise de greffe, sur l'examen clinique, les examens biologiques et l'imagerie, confrontés à ceux du diagnostic.

Résultats de l'autogreffe :

L'autogreffe est principalement indiquée dans les lymphomes et le MM. Les résultats que nous présentons dans ce travail ont été réalisés au niveau du centre de greffe de l'EHU 1^{er} Novembre d'Oran, qui couvre

l'ensemble des besoins du pays en dehors du centre de greffe d'Alger (Tableau 2). Ces résultats ont été publiés ou présentés lors des congrès nationaux ou internationaux.

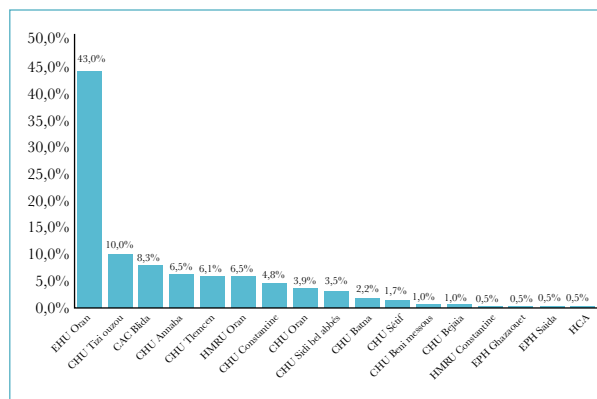


Tableau 2

Les résultats au cours du myélome multiple MM, montrent un âge médian à la greffe de 54 ans (27-69), un sexe ratio de 1,5. Le nombre de cytophères moyen est de 1, le taux moyen de CD34+ de 3.47x106/kg (1,22-13,22). En termes de prise de greffe, aucun échec n'a été enregistré, la durée moyenne de remontée du taux de PNN est de 10 jours et celle des plaquettes de 13 jours. Le nombre moyen de culots de globules rouges transfusés (CGR) est de 1,5 et celui des concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) de 2. La mucite de grade 3-4 a été observée chez 28% des patients n'ayant pas reçu de cryothérapie préventive versus 13% chez ceux l'ayant reçue (p=0.04). À J 100, le taux de décès lié à la procédure (TRM) est de 3%. Avec une durée médiane de suivi de 37 mois (Mai 2009- Décembre 2015), la probabilité de survie globale à 5,5 ans est de 59% et la durée médiane de survie sans progression (SSP) est de 35 mois. (25,26, 27).

Au cours des lymphomes de Hodgkin (LH), 82 autogreffes ont été réalisées. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 27 ans, avec un sexe ratio de 1,05. Le nombre de cytophères moyen est de 2, le taux moyen de CD34+recueilli est de 3,73x106/kg. Après conservation à +4°C, entre 4 et 7 jours, le taux moyen de viabilité des CD34+ est de 82% (73%-89%). Aucun échec de prise de greffe n'a été enregistré, la durée moyenne de remontée du taux de PNN est de 11,5 jours et celle des plaquettes de 13 jours. La durée moyenne d'aplasie est de 12 jours (8-23 jours). Le nombre moyen de CGR transfusés est de 3 unités et celui des CPA de 2 unités. Le taux de TRM est de 4%. Avec une durée médiane de suivi de 26 mois (2009-2014), la probabilité de survie globale à 36 mois est de 75%. (28).

Concernant les lymphomes non hodgkiniens (LNH), 32 autogreffes ont été réalisées au 31/12/2016, avec un âge médian des patients de 30,5 ans et un sexe ratio de 0,66. Le nombre de cytophères moyen est de 2, le taux moyen de CD34+, de 4,12x106/kg. Aucun échec de prise de greffe n'a été également observé. La durée moyenne de remontée du taux de PNN est de 15,5 jours et celle des plaquettes de 15 jours. Le nombre moyen de CGR transfusés est de 3 unités et celui des CPA de 3 unités. La TRM est de 6%. À la date du 31/12/2015, la probabilité de survie globale à 27 mois est de 68%⁽²⁹⁾.

Commentaires :

La mise en place de la technique d'autogreffe en hématologie à l'EHU 1^{er} Novembre, a été validée à deux niveaux. Le premier, est celui de l'utilisation des CSH non congelées, par les études de viabilité effectuées au niveau du laboratoire du service et dont les résultats positifs, contrôlés et validés nous ont permis leurs utilisations in vivo chez le patient. Le deuxième niveau de validation a été basé sur les résultats de la sortie d'aplasie, la prise de greffe et le taux de décès lié à la procédure (TRM), autrement dit, sur l'étude de la sécurité, de la faisabilité et de l'efficacité de la procédure chez le patient. Ainsi, depuis son introduction en thérapeutique en hématologie, l'autogreffe a permis d'apporter une valeur ajoutée en matière de réponse et d'allongement de la survie au cours des hémopathies malignes, aussi bien, au cours du MM, avec des durées de SG et de SSP significativement supérieures à celles obtenues sans autogreffe chez les patients âgés de moins de 65 ans⁽³⁰⁾, qu'au cours des lymphomes⁽³¹⁾. Malheureusement, le nombre insuffisant de lits d'autogreffe et le nombre très important des patients éligibles à l'autogreffe aussi bien en première intention (MM) qu'au cours des ratrapages des lymphomes, ne permettent pas de satisfaire tous les besoins exprimés, créant ainsi un grave problème d'éthique et d'équité d'accès aux soins des patients à travers le territoire national.

Conclusion :

La technique d'autogreffe de CSH implantée au niveau de l'EHU 1^{er} Novembre d'Oran, a permis de répondre aux objectifs de soins de niveau tertiaire et aux projets de l'Établissement et du Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire. Par ailleurs, l'utilisation de cellules souches non cryopréservées à l'EHU 1^{er} Novembre d'Oran, est devenue de pratique courante, vu qu'en termes de faisabilité, de sécurité et d'efficacité, nos

résultats sont très satisfaisants et permettent de ce fait l'extension de cette procédure dans le pays, au niveau des différents centres d'Hématologie ne pouvant pas pratiquer la congélation.

Remerciements :

Je voudrais exprimer tous mes remerciements et ma profonde reconnaissance aux membres et à l'équipe soignante du service ainsi qu'aux patients.

Références :

- 1/ W. McFarland, NB. Granville, W. Dameshek. Autologous bone marrow infusion as an adjunct in therapy of malignant disease. *Blood*. 1959; 14 (5):503-521.
- 2/ L. Boudin, C. Chabannon, P. Sfumato, R. Sabatier, F. Bertucci, C. Tarpin et al. Impact of Her2 and BRCA1/2 status in high-dose chemotherapy and autologous stem cells transplantation in the treatment of breast cancer: The Institut Paoli Calmettes' experience. *Bull Cancer*. 2017 Apr;104(4):332-343.
- 3/ D. Farge, L. Terriou, M. Badoglio, A. Cras, P. Desreumaux, S. Hadj-Khelifa, Z et al. SFGM-TC. Autologous stem cell transplantation for autoimmune diseases : recommendations from the SFGM-TC. *Pathol Biol (Paris)*. 2014 Aug; 62(4):204-8.
- 4/ G. Visani, P. Picardi, P. Tosi, R. Gonella, F. Loscocco, T. Ricciardi et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Aggressive Lymphomas. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4.
- 5/ AM. Carella. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4.
- 6/ M. Martino, RM. Lemoli, C. Girmenia, L. Castagna, B. Bruno, F. Cavallo, M. Offidani, et al. Italian consensus conference for the outpatient autologous stem cell transplantation management in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 1032–1040.
- 7/ MA. Kharfan-Dabaja, A. Kumar, M. Behera, B. Djulbegovic. Systematic review of high dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia : what is the published evidence ?. *Br J Haematol*. 2007 Oct;139(2):234-42.
- 8/ A. Nagler, M. Labopin, NC. Gorin, F. Ferrara, MA. Sanz, D. Wu. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a survey of 952 patients on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 2014, 99 : 1380-1386.Hnnnn | 201499(
- 9/ L. Kumar, N. Iqbal, A. Mookerjee, RK. Verma, OD. Sharma, A. Batra, et al. Complete response after autologous stem cell transplant in multiple myeloma. *Cancer Med*. 2014 Aug;3(4):939-46.
- 10/ S. Guibert, A. Jaccard, M. Bernard, P. Turlure, D. Bordessoule, T. Lamy. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:425-426.
- 11/ H. Kaneko, Y. Tsutsumi, T. Fujino, S. Kuwahara, M. Ohshiro, T. Iwai. Favorable event free-survival of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for higher risk diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission. *Hematology Reports* 2015; 7:5812.
- 12/ S. Talhi, S. Osmani, M. Brahimi, N. Yafour, R.A. Bouhass, A. Arabi, MA. Bekadja. The use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (Filgrastim) alone in the mobilization of stem cell in the autologous stem cell

- transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2013 Aug; 49(1): 97-9.
- 13/ N. Yafour, M. Brahimi, S. Osmani, A. Arabi, R.A. Bouhass, MA. Bekadja. Biosimilar G-CSF (filgrastim) is effective for peripheral blood stem cell mobilization and non-cryopreserved autologous transplantation. *Transfus Clin Biol.* 2013 Dec;20(5-6):502-504.
- 14/S. Soufi, M. Brahimi, S. Talhi, K. Amani, H. Ouldjeriouat, S. Bouchama, L. Charef, MA. Mazari, B. Entasoltan, N. Yafour, A. Krim, R.A. Bouhass, A. Arabi, MA. Bekadja. A comparison of efficacy following two different doses of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) alone for mobilization of peripheral blood stem cells in 221 multiple myeloma patients. *Blood* 2016 128:5732.
- 15/ MA. Bekadja, R.A. Bouhass, S. Osmani, M. Brahimi, S. Talhi, N. Yafour, A. Arabi. Plerixafor in the treatment of progenitor cell mobilization failure: First experience in Algeria. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015 Jun;3(2): 93-4.
- 16/ L. Wannesson, T. Panzarella, J. Mikhael, et al. Feasibility and safety of auto transplants with non cryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: A systematic review. (2007) *Ann Oncol* 18(4): 623-632.
- 17/ M. Mabel, S. Shamaa. High-dose chemotherapy plus non-cryopreserved autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue for patients with refractory or relapsed Hodgkin disease. (2006) *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12(9): 942-948.
- 18/ Brahimi M, Osmani S, Yafour N, Bekadja S, Bekadja MA. Viabilité et fonctionnalité des greffons de cellules souches périphériques non cryopréservées à une température de + 4°C.(2011) *Revue Algérienne d'Hématologie* 5: 46-48.
- 19/ M. Brahimi, MA. Bekadja. Autologous stem cell transplant with non-cryopreserved grafts. *J Hematol Thromb Dis* 2013.
- 20/ MA. Bekadja, M. Brahimi, S. Osmani, A. Arabi, B. Entasoltan et al. Intensification thérapeutique selon le protocole CBV suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques non cryopréservées au cours des lymphomes Hodgkiniens : Résultats préliminaires. *Revue Algérienne d'Hématologie*, Sept 2011, N°5, 50-53.
- 21/ MA. Bekadja, S. Osmani, S. Talhi, N. Yafour, M. Brahimi, RA. Bouhass et al. Safety and efficacy of EAM regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma adults. *Haematologica* 2012 Vol 97, e-Supplement 1, June 14-17, 2012, 836.
- 22/ MA. Bekadja. EAM as a new conditioning regimen for lymphoma patients Undergoing autologous progenitor cell transplantation. *J. Blood Lymph*, 2014, 43.
- 23/S. Chantepie, E. Tchernonog, F. Peyrade, MV. Larcher, M. Diouf, MA. Bekadja et al. Bendamustine-based (BeEAM) conditioning before autologous stem cell transplantation: Result of a French multicenter study of 386 patients from LYSA Centers. *Blood* 2016 128:3450.
- 24/ K. Amani, S. Talhi, S. Osmani, M. Brahimi, S. Bouchama, L. Charef, H. Ouldjeriouat, B. Entasoltan, MA. Mazari, N.Yafour, A. Krim, A. Arabi, R.A. Bouhass, MA. Bekadja. Étude de la toxicité et de la tolérance du protocole Be-EAM dans les lymphomes non Hodgkiniens à grandes cellules B : expérience de l'EHU 1er Novembre d'Oran. XIIIème Congrès Maghrébin d'Hématologie, 26-28 mai 2016, Alger, Algérie.
- 25/MA. Bekadja, M. Brahimi, S. Osmani, A. Arabi, R. Bouhass, N. Yafour, B. Entasoltan, W. Rasheed, F. Attaf. A simplified method for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.*2012;5(1):49-53.
- 26/ MA. Bekadja, S.Talhi, H. Ouldjeriouat, S. Osmani, M. Brahimi, R.A. Bouhass, N. Yafour, A. Arabi. Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in Multiple Myeloma. A Single center experience in Oran (Algeria). *Blood* 2015 126:1990.
- 27/ S. Talhi, S. Osmani, M. Brahimi, K. Amani, H. Ouldjeriouat, S. Bouchama, L. Charef, MA. Mazari, B. Entasoltan, N. Yafour, A. Krim, R.A. Bouhass, A.Arab, MA. Bekadja. Bortezomib-based regimens as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: A single center experience from Oran (Algeria). *Blood* 2016 128:5121.
- 28/ MA. Bekadja, S. Osmani, S. talhi, M. Brahimi, N. Yafour, A. Arabi et al. L'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) non cryopréservées dans les lymphomes de Hodgkin (LH). Expérience de l'EHU 1erNovembre d'Oran.*Revue Algérienne d'Hématologie*, 2015, n°10-11, 40-45.
- 29/ S. Talhi, K. Amani, M. Brahimi, S. Osmani, S. Bouchama, MA. Mazari, H. Ouldjeriouat ; N. Yafour, A. Krim, R.A. Bouhass, A. Arabi, MA. Bekadja. Apport de l'autogreffe de CSH au cours des lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B (LDGCB) : Expérience de l'EHU 1er Novembre d'Oran. XIIIème Congrès Maghrébin d'Hématologie, 26-28 mai 2016, Alger, Algérie.
- 30/ MA. Bekadja 1, S. Talhi1, H. Ouldjeriouat1, N. Mesli2, F. Bendahman2, D. Saidi3, R. Mrabet3, H. Touhami3, Z. Zouaoui4, A. Mestari4, A. Bachiri5, S. Abderrahmani5, T. Yachkour5, N. Mehalhal6, M. Talbi7. Évaluation de la prise en charge du myélome multiple (MM) du sujet jeune à l'ère des nouvelles molécules : étude multicentrique Ouest. Congrès Maghrébin Mai, 2017, Marrakech (communication orale personnelle).
- 31/ MA. Bekadja, R.A. Bouhass. Non-Cryopreserved Peripheral Stem Cell (PSC) Autograft for Multiple Myeloma and Lymphoma in Developing Countries. (2015) *Int J Hematol and Therap* | vol (1):1-6.

Illustration de la rédaction

