

Mise au point

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques non cryopréservées, un exemple de recherche clinique permettant une plus value en matière de soins : expérience de l'EHU 1er novembre d'Oran

The autograph of non-cryopreserved hematopoietic stem cells , an example of clinical research allowing more value in care: the experience of EHU 1st November of Oran

Mohamed Amine BEKADJA

Service d'hématologie , établissement hospitalo universitaire 1er novembre d'Oran

Faculté de médecine, université Oran1

Auteur correspondant: mabekadja@yahoo.fr

Soumis le 06/05/2020 ; accepté le 23/07/2020 ; publié le 21/12/2020

Citation: BEKADJA, M A.

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques non cryopréservées : un exemple de recherche clinique permettant une plus value en matière de soins : expérience de l'EHU 1er novembre d'Oran. (2020) J Fac Med Or 4(2):609-618.

DOI: 10.5281/zenodo.4282502

MOTS CLÉS

Autogreffe, cellules souches, non-cryopréservées

Résumé

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une technique thérapeutique, permettant d'utiliser les cellules souches du patient afin de contourner l'écueil de l'aplasie sévère post chimiothérapie.

Son coût de revient très élevé l'a rendue inaccessible dans de nombreux pays et en particulier en Afrique où on n'en compte que six pays avec 16 centres par rapport à 679 en Europe, ce qui représente un déficit de 98%.

En Algérie, la première greffe de cellules a été effectuée en 1998 au niveau du CPMC d'Alger. Le 2ème centre de greffe de CSH a vu le jour en 2009 à l'EHU 1er Novembre d'Oran et est devenu un centre de greffe à vocation nationale.

Nous présentons dans ce travail, le cheminement de la mise en place de la procédure de greffe de cellules à Oran, selon les recommandations internationales et leurs adaptations selon les conditions locales de travail.

KEY WORDS

**Autograft, stem cells,
non-cryopreserved**

Abstract

Hematopoietic stem cell autograft (HSC) is a therapeutic technique, allowing the patient's stem cells to be used to get around the pitfall of severe aplasia after chemotherapy. Its very high cost price made it inaccessible in many countries and in particular in Africa where there are only six countries with 16 centers compared to 679 in Europe, which represents a deficit of 98%.

In Algeria, the first cell transplant was performed in 1998 at the Algiers CPMC. The 2nd transplant center was created in 2009 at the EHU 1st November in Oran and became a national transplant center.

We present in this work, the progress of the implementation of the cell transplant procedure in Oran, according to international recommendations and their adaptations according to local working conditions.

Introduction

L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) est une technique thérapeutique, permettant d'utiliser les cellules souches du patient afin de contourner l'écueil de l'aplasie sévère post chimiothérapie [1]. Elle permet ainsi d'utiliser de fortes doses de chimiothérapies, afin d'augmenter leurs intensités et d'obtenir des réponses profondes en terme de maladie résiduelle. Elle est indiquée dans le traitement des hémopathies malignes, des tumeurs solides et des maladies auto-immunes. Il s'agit en matière de classement des soins, d'un niveau tertiaire, nécessitant une maîtrise en biologie du point de vue technicité, et une expertise dans la pratique de l'autogreffe de CSH. Cette méthode thérapeutique, nécessite des équipements coûteux dont la congélation programmable à moins 180°C, l'approvisionnement permanent et régulier en azote liquide, ainsi que l'utilisation de l'albumine et du Dimethyl Sulfone Aldehyde (DMSO) dont il faudra le débarrasser après lavage du greffon cellulaire lors de sa perfusion au patient.

La greffe de CSH (autogreffe et allogreffe) a été introduite en Algérie en 1998, au niveau du service d'Hématologie du CPMC d'Alger par le Pr RM. Hamladji et le Pr R. Ahmed-Nacer[2].

À l'EHU 1er Novembre, au niveau du service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, nous avons développé une structure et une plateforme biologique permettant la pratique de l'autogreffe de CSH en 2009 (la première autogreffe fut pratiquée en mai 2009) et la technique de l'allogreffe de CSH en 2012 avec la réalisa-

tion de la première allogreffe en 2013. A la différence du CPMC, la greffe de cellules à l'EHU Oran utilise des cellules progénitrices fraîches non congelées, méthode basée sur une technique d'étude de la viabilité des CSH CD34+ développée au niveau du laboratoire du service.

Nous présentons dans ce travail, le cheminement de la mise en place de la procédure de greffe de cellules selon les recommandations internationales et leurs adaptations selon les conditions locales de travail, qui consistent en : une unité d'hospitalisation dédiée à l'autogreffe, une unité de cytophérèse pour le recueil des cellules souches, un laboratoire de cytométrie en flux pour la quantification et la viabilité des cellules souches. Les résultats de la greffe de CSH à l'EHU d'Oran, de 2009 à 2019 feront l'objet de prochains articles dans les prochains numéros de ce journal.

A/ Méthodologie de la mise en place de la greffe de CSH

La structure d'hospitalisation :

Selon les recommandations de l'association European Bone-Marrow Transplant EBMT [3], la structure d'hospitalisation pour greffe de CSH comporte des chambres individuelles avec des sanitaires et l'utilisation d'un air purifié à l'aide d'une stérilisation centralisée ou bien à l'aide de flux laminaires. L'accès aux chambres des patients se fait par un sas permettant le lavage des mains et le port d'un masque, d'une sur blouse, une charlotte et des sur-chaussures.

A l'EHU d'Oran, deux structures ont été dédiées séparément à la pratique de la greffe de CSH.

1/ L'unité d'autogreffe :

Elle comporte 8 chambres individuelles, dotées de sanitaires individuels et utilisant un air stérilisé par un appareil purificateur de l'air placé dans chaque chambre. L'accès aux chambres des patients se fait par un sas permettant le lavage des mains, le port d'un masque, d'une sur blouse, une charlotte et des sur-chaussures.

Le personnel médical se compose d'un assistant en Hématologie et de deux résidents. Le personnel paramédical comporte une infirmière et une aide-soignante pour deux chambres de patients, ainsi que des agents techniques de surface de jour comme de nuit.

2/ L'unité d'allogreffe :

C'est une structure différente de l'autogreffe, domiciliée au niveau du plateau technique de l'hôpital et comportant 10 chambres individuelles dotées de flux laminaires (photo 1), avec deux sas d'entrée. Ici, également, l'accès aux chambres des patients nécessite le lavage des mains, le port d'un masque, d'une sur blouse, une charlotte et des sur-chaussures.

Photo 1 . Chambre d'allogreffe à l'EHU Oran



Le personnel médical se compose de deux assistants en Hématologie et de deux résidents. Le personnel paramédical comporte une infirmière et une aide-soignante pour deux chambres de patients ainsi que des agents techniques de surface de jour comme de nuit.

Le laboratoire du service :

Il est doté d'un cytomètre en flux pour le comptage des CSH (CD34+), et de réactifs pour la mesure de la viabilité des CD34+. Il est également équipé d'appareils de cytophérèse permettant le recueil des CSH (CD34+).

1/Mise en place de la plate-forme d'étude des CSH :

Sur la base d'une recherche bibliographique portant sur la faisabilité d'une autogreffe sans congélation des cellules souches[4], nous avons étudié in vitro, au niveau du laboratoire du service, la viabilité des CSH prélevées par cytophérèse au niveau veineux, à l'aide d'un appareil de type Optia® (photo 2) après leurs conservations à +4°C au réfrigérateur. La viabilité a été quantifiée en utilisant un marqueur fluorescent de l'ADN cellulaire, le 7'-AminoactinomycinD, qui colore l'ADN puis il est quantifié lors de son relargage par les cellules souches en apoptose. La lecture est effectuée à l'aide d'un cytomètre à 8 couleurs de type FACS CALIBUR®.

Une fois la technique validée sur une quarantaine de prélèvements de CSH au cours des myélomes multiples (MM) et des lymphomes[5], elle a permis de mettre en place le programme des autogreffes de CSH au niveau du service, qui devient ainsi le 2ème centre de greffe de CSH en Algérie.

Photo 2 . Appareil de cytophérèse et recueil de cellules souches hématopoïétiques



2/ Description des phases de l'autogreffe :

L'autogreffe de CSH est réalisée selon plusieurs étapes :

2.1/ Étape de la mobilisation :

Cette étape comporte l'injection d'un facteur de croissance cellulaire (G-CSF) à la dose de 10 à 15 microgrammes/kg pendant 5 jours, afin de mobiliser les cellules souches (CD34+).

2.2/ Étape du recueil :

Le recueil est réalisé à l'aide d'un appareil permettant de sélectionner les CD34+ circulants et de les recueillir par abord veineux au niveau d'une poche de sang (greffon cellulaire).

2.3/ Étape du comptage des cellules CD34+ à l'aide du cytomètre en flux.

2.4/ Étape de la conservation du greffon au réfrigérateur à +4°C.

2.5/ Étape du conditionnement ou de l'intensification par une polychimiothérapie à doses supra létales:

L'intensification est différente selon l'hémopathie maligne à traiter. Pour le MM, le protocole utilisé est le melphalan à forte

dose (140 à 200 mg/m²), pour les lymphomes, les protocoles utilisés sont le BEAM ou le CBV, ou le BeEAM ou le EAM [6]. Les schémas des différents protocoles sont représentés au niveau des tableaux [1-4].

Schéma 1 . Protocole Melphalan 200 mg/m² au cours du myélome multiple

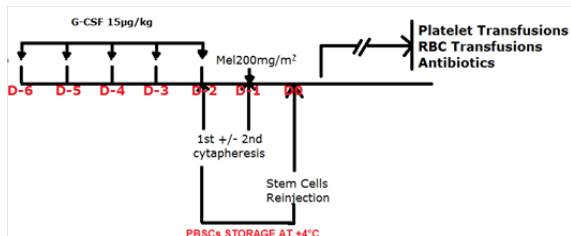
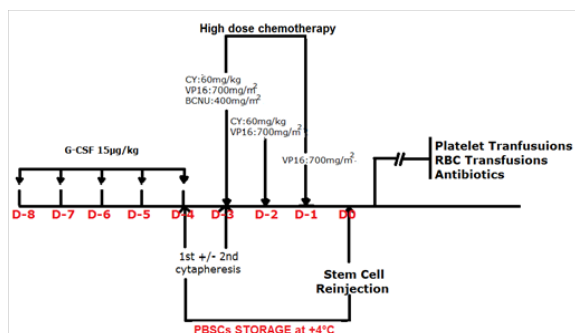


Schéma 2. Protocole CBV au cours des lymphomes



2.6/ Étape de gestion de l'aplasie post chimiothérapie :

Cette étape est décisive, au cours de laquelle peuvent survenir de graves complications. Entre autres, les troubles métaboliques, les mucites, les anémies nécessitant des transfusions de culots globulaires irradiés, les thrombopénies sévères nécessitant des transfusions de culots plaquettaires d'aphérèse, irradiés. Les infections, en particulier fongiques (aspergillose systémique) ou virales ou bactériennes, peuvent conduire au choc septique, nécessitant une réanimation médicale hémato-logique et réalisée la plupart du temps au niveau in situ. En cas de décès pendant la phase de gestion de l'aplasie post chimio-thérapie, ce dernier est imputé à la procédure ou treatment related mortality (TRM).

Afin d'éviter ces différentes complications, un traitement de support préventif est administré dès l'hospitalisation du patient en unité de greffe, comportant un antibiotique, un antiviral et un antifongique.

2.7/ Étape de prise de greffe :

La prise de greffe est attestée sur la remontée des taux de globules blancs (>1G/L), des polynucléaires neutrophiles (>0,5G/L), des plaquettes (>20G/L), et une reconstitution de

l'hématopoïèse de façon progressive.

2.8/ Étape de l'évaluation post autogreffe :

Le patient, une fois sorti de la phase d'aplasie, quitte l'unité de greffe et est revu de façon mensuelle (examen clinique et biologique), puis une évaluation de l'hémapathie maligne sera réalisée à J100, c'est-à-dire 3 mois et dix jours plus tard, par l'imagerie (TDM ou Pet Scanner) et la biologie (recherche de la maladie résiduelle par cytométrie en flux dans le MM par exemple). Une fois la rémission complète obtenue, le patient est revu tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois par la suite.

Schéma 3. Protocole BEAM au cours des lymphomes

Drogues	Dose/m ²	J-
BCNU	300	J-6
Etoposide	800	J-5 à J-2
Cytarabine	800	J-5 à J-2
Melphalan	140	J-2

Schéma 4 . Protocole EAM avec augmentation des doses d'Aracytine Protocole

Protocole EAM	Dose	Jour
Etoposide	200mg/m ²	-5-4-3-2
Cytarabine	1000mg/m ² /12h	-5-4-3-2
Melphalan	140mg/m ²	-1

B/ Résultats de la mise en place de la greffe de CSH

En mai 2009 a été pratiquée la 1ère autogreffe de CSH chez un patient atteint de MM. Au 31/12/2019, 571 patients ont subi une autogreffe de CSH dont 414 pour MM, 99 pour lymphome de Hodgkin et 57 pour lymphome non Hodgkinien. Un patient atteint d'une leucémie aigüe lymphoïde et n'ayant pas de donneur HLA compatible pour la pratique d'une allogreffe de CSH, a subi une autogreffe de CSH. En termes de TRM, nous avons eu à déplorer 2.5% de décès au cours du MM et 4% au cours des lymphomes. Ces taux de TRM correspondent à ceux publiés par l'EBMT au cours des autogreffes de CSH en Europe et aux USA.

Le service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire de l'EHU 1er Novembre représente le 2ème centre de greffes de cellules et à ce titre, plus de 65% des autogreffes de cellules ont concerné les patients provenant de structures sanitaires de toutes les wilayas du pays en dehors de ceux du service de greffe du CPMC d'Alger (Figure1).

Une fois l'expertise en matière d'autogreffe de CSH atteinte (plus de 50 autogreffes réalisées) selon les recommandations internationales [7-8-9], nous nous sommes orientés sur l'analyse des différentes étapes de l'autogreffe de CSH, afin en particulier d'en réduire les coûts toxiques (TRM) et les coûts médico-économiques (prix de revient d'une autogreffe de CSH). Ainsi, différents projets de recherche clinique ont été mis en place par l'équipe du service en rapport avec les différentes phases du processus de l'autogreffe de CSH:

Figure 1. Répartition des centres d'Hématologie et des deux centres de greffes de CSH au niveau national



1/ Recherche clinique dans la phase de mobilisation des CSH :

Selon les recommandations de l'EBMT, la mobilisation des CSH est réalisée à l'aide d'un facteur de croissance (G-CSF) associé à une chimiothérapie. Cependant, cette méthode est responsable d'une hospitalisation du patient pendant la phase d'aplasie, ce qui engendre un surcoût en matière de consommation des antibiotiques et un allongement de la durée d'hospitalisation.

A l'EHU, nous avons opté pour une utilisation de facteurs de croissance seuls pour la mobilisation avec des résultats encourageants, où seulement 5% et 6% d'échecs de mobilisation ont été observés au cours respectivement des MM et des lymphomes [10]. Par ailleurs, les échecs de mobilisation ont pu être rattrapés, en particulier au cours du MM, où parmi 34 patients étudiés en échec de mobilisation, aucun échec de prise de greffe n'a été relevé, malgré des greffons cellulaires inférieurs à $2 \times 10^6/\text{kg}$ [11].

2/ Recherche clinique dans le dosage des facteurs de croissance (G-CSF) pour la phase mobilisation des CSH :

Ayant pour rationnel le prix élevé des facteurs de croissance

et de pouvoir le diminuer dans la pratique des autogreffes, une étude clinique a été effectuée au niveau du service à la recherche de la dose de G-CSF minimale permettant une mobilisation optimale des CSH. Cette étude a permis d'aboutir aux résultats suivants: la mobilisation des CSH peut se faire avec des doses de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ au lieu de $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ au cours du MM ($p=0.11$), permettant sur le plan médico-économique de faire des gains et de réduire le coût d'une autogreffe de CSH [12].

3/ Recherche clinique dans l'utilisation des biosimilaires (facteurs de croissance ; G-CSF) pour la phase de mobilisation des CSH :

Le prix de plus en plus élevé des produits princeps, entraîne des surcoûts en matière de pratique des greffes de cellules souches. L'avènement des biosimilaires a permis de réduire ces coûts et d'investir ainsi dans de nouveaux créneaux, toujours dans le domaine des greffes de cellules.

A l'EHU Oran, nous avons réalisé une étude comparant l'utilisation d'un facteur de croissance de type biosimilaire (Zarzio®) versus un G-CSF princeps (Neupogen®) dans la mobilisation des CD34+. Les résultats obtenus en termes de cytophèreses ($p=0.32$), de recueil des CD34+ ($p=0.86$), d'échecs de mobilisation ($p=1$) et de prise de greffe ($p=0.47$) sont pratiquement identiques, ce qui nous conforte dans l'utilisation des biosimilaires dans notre pratique quotidienne au cours des mobilisations des CD34+ [13].

4/ Recherche clinique dans la phase de conservation des CSH :

La particularité de l'autogreffe de CSH à l'EHU Oran est l'utilisation de cellules fraîches et non congelées. Cette méthode nous a permis de pratiquer rapidement l'activité d'autogreffe sans attendre la mise en place de l'unité de congélation, très onéreuse et nécessitant des produits également coûteux, voire même toxique, comme le DMSO et qui nécessite un lavage du greffon à l'aide d'un appareil adapté, avant la perfusion du greffon cellulaire.

A l'EHU Oran, nous nous sommes inspirés de la 1ère étude de méta-analyse de Wannesson et al [4], de l'expérience de quelques centres de greffes [14-15-16], et de travaux plus récents portant sur l'autogreffe des CSH non congelées [17-18-19].

Toutes ces études ont montré la faisabilité de l'autogreffe de CSH, en toute sécurité et avec la même efficacité que l'autogreffe utilisant des greffons congelés, voire même un avantage des cellules non congelées [20].

5/ Recherche clinique dans la phase d'intensification ou de consolidation au cours des autogreffes de CSH:

5.1. Au cours du myélome multiple :

Au cours du MM, les travaux du groupe multicentrique CALM de l'EBMT portant sur la dose de Melphalan 140 mg/m² versus 200 mg/m², ont montré des résultats similaires au cours des phases de rémission complète (RC) et au cours des phases de très bonnes réponses partielles (TBRP), en termes de survie sans progression (p=0.57) et en termes de rechutes (p=0.32) [21]. En nous inspirant de ces résultats, nous avons réalisé le même travail et obtenu des résultats semblables, ce qui nous permet aujourd'hui de réduire les doses de melphalan à 140 mg/m² au cours du MM en RC ou en TBRP, afin de réduire la toxicité iatrogène tout en préservant l'efficacité de l'intensification [22].

5.2 Au cours des lymphomes :

Au cours des lymphomes, différents protocoles d'intensification existent, cependant le protocole standard de conditionnement validé par l'EBMT est le BEAM. Ce protocole a été modifié lors d'une pénurie à l'échelon international de la molécule BCNU, qui a été remplacée par la Bendamustine (protocole BeEAM). Les résultats obtenus ainsi que ceux de l'EHU Oran dans le cadre d'une coopération, ont été publiés par le groupe d'étude des lymphomes (LYSA) [23].

Par ailleurs, vu la toxicité rénale du protocole BeEAM, nous avons initié à l'EHU Oran, un protocole original basé sur une augmentation de doses de l'Aracytine, une drogue reconnue majeure dans le lymphome, le protocole EAM. Les premiers résultats ont montré une faisabilité et une efficacité identique au protocole de référence BEAM, même taux de TRM, ainsi que même taux de survie globale (p=0.03) et de survie sans progression (p=0.02). [24]. Ce protocole fait l'objet actuellement d'un travail de thèse de DESM qui sera soutenue prochainement.

6/ Recherche clinique dans la phase de prévention des mucites au cours de la phase d'aplasie:

Au cours de la phase d'aplasie médullaire induite par la chimiothérapie à hautes doses du conditionnement, l'une des complications fréquentes et majeures est la mucite. Cette dernière peut entraîner des troubles de la déglutition avec des douleurs intenses et induire un arrêt de l'alimentation. Afin de prévenir la mucite, nous avons introduit dans un premier temps une prophylaxie par un antifongique azolé (la fungizone®), puis dans un deuxième temps, la cryothérapie au moment de la perfusion du Melphalan et enfin actuellement l'association de la cryothérapie à l'éconazole par voie orale. Cette démarche dans la prévention de la mucite nous a permis de réduire de façon drastique la fréquence des mucites graves de grade 3-4, et donc de réduire les durées de phase d'aplasie et d'hospitalisation et l'amélioration de la prise de greffe de CSH [25].

7/ Recherche clinique dans la phase d'évaluation de la maladie résiduelle au cours du MM en post autogreffe :

Aujourd'hui, en onco-hématologie, l'évaluation de la maladie résiduelle au cours des hémopathies malignes est devenue indispensable pour affirmer la guérison ou suspecter une rechute infra clinique.

A l'EHU Oran, une thèse de DESM a été initiée dans l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) au cours du MM en post autogreffe au niveau de l'Ouest algérien [26]. Ce travail de thèse a permis de mettre en place au niveau du laboratoire du service, une plateforme par cytométrie en flux d'évaluation de la MRD au cours du MM en routine chez tous les patients ayant subi une autogreffe de CSH.

8/ Recherche clinique dans la phase de suivi des patients post autogreffe :

Dans le cadre du suivi des patients ayant subi une autogreffe de CSH, un secrétariat dédié à ce suivi a été mis en place. Ainsi les patients hors wilaya d'Oran, sont examinés par leurs médecins référents respectifs de leurs services d'hématologie d'origine et leurs analyses nous sont adressées par FAX ou par e-mail au secrétariat greffe du service, et un contact téléphonique avec le médecin greffeur est institué de façon permanente.

9/ Recherche clinique dans le développement en Algérie de la technique des autogreffes de CSH non congelées :

La greffe de CSH est une méthode thérapeutique qui nécessite outre une infrastructure adéquate, des équipements, des réactifs de laboratoire, des médicaments et enfin une haute technicité. Tous ces prérequis ont rendu la pratique de la greffe de cellules, inaccessible à la plus grande majorité des pays du continent africain, qui ne compte que 6 pays (11%) parmi les 54 pays africains [Figure 2] et ne représentant que quelques services de greffe (16 au total) : Algérie:2, Maroc:2, Tunisie:1, Nigeria : 1, en Egypte : 3 et en Afrique du Sud : 7 dont 5 privés [27]. Le nombre des greffes de cellules varie de 0,1 à 10 greffes /10.000.000 habitants au Maroc et au Nigéria, et de 11 à 40 greffes/10.000.000 habitants en Algérie, en Tunisie, Egypte et Afrique du Sud [28]. Ainsi en 2013, près de 1000 autogreffes versus près de 40.000 et près de 1400 allogreffes versus 35.000 ont été réalisées respectivement en Afrique et dans le monde. En 2018, l'EBMT a enregistré 679 centres de greffes en Europe avec 39.313 autogreffes et 17.641 allogreffes [29]. Ces chiffres montrent que le continent Africain présente un déficit très important en termes de centres de greffes, 16 (2.3%) versus 679 (97.7%) en Europe avec un déficit de 99% pour les autogreffes, et un déficit de 96% pour les autogreffes dans le monde.

Figure 2 . Pays ayant des centres de greffes de CSH en Afrique



En Algérie, la greffe de CSH a été introduite en 1998, et dix ans plus tard, un deuxième centre voit le jour à l'Ouest du pays, à l'EHU 1er Novembre d'Oran[30].

La particularité de ce 2ème centre est l'utilisation de greffons cellulaires non congelés. Cette méthode est moins coûteuse et nécessite des chambres individuelles propres ayant un purificateur d'air et un minimum d'équipements (un cytomètre en flux, un irradiateur de cellules). Ainsi, en quête de développer l'autogreffe dans le pays, des stages d'immersion dans le service à l'EHU Oran, ont été programmés pour les services d'Hématologie de l'HMRU Oran, le CAC de Blida, le CHU de Tlemcen, le CHU de Sétif. Au total, aujourd'hui, grâce à la technique des autogreffes non congelées, le pays compte 6 nouveaux centres d'autogreffes en plus du CPMC et l'EHU Oran. Par ailleurs, en Algérie, une agence nationale de greffes d'organes, de tissus et de cellules (ANG), a été mise en place afin de développer les programmes des greffes et d'en coordonner les activités.

Par ailleurs, grâce à la coopération internationale et en particulier maghrébine, cette méthode a permis de développer l'autogreffe et d'en augmenter les capacités pour les services d'Hématologie du CHU de Marrakech et celui de Casablanca chez nos collègues Marocains[31].

Dans les perspectives, nous comptons développer la technique des autogreffes de CSH non congelées dans d'autres pays africains et ce sous l'égide de la Société Africaine de greffes de cellules (AfBMT) afin que les populations de patients Africains puissent bénéficier de cette procédure thérapeutique.

Conclusion

La greffe de CSH est une méthode thérapeutique moderne qui permet de traiter un certain nombre d'hémopathies malignes et non malignes, avec des taux élevés de guérison. Son coût très élevé, l'a rendue inaccessible dans de nombreux pays et en particulier en Afrique. Dans notre pays, l'utilisation de greffons cellulaires non congelés a permis de développer de nouveaux centres de greffes, 8 au total, représentant 50% des centres en Afrique, afin qu'une équité en termes de soins soit établie et que du point de vue éthique, tous les Algériens puissent bénéficier de cette thérapeutique.

Remerciements

Je remercie l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale soignante ainsi que les patients et les familles des patients.

Conflits d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références bibliographiques

- [1] Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 1493-1498.
- [2] Benakli M, Ahmed-Nacer R, Mehdid F et al. Two decades of experience in a combined adult/pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation center in Algiers, Algeria. *Annals Hematol*, 2020, 99(3): 619-625
- [3] Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *The EBMT Hand book. Hematopoietic Stem Cell Trnsplantation and Cellular Therapy*. 2019, Editors Springer.
- [4] Wannesson L, Panzarella T, Mikhael J & Kaeting A. Faisabilité et sécurité de autotransplant with noncryopreserved marrow or peripheral blood sem cells: A ssystematic review. *Annals of Oncology*, 2007, 18: 623-632
- [5] Brahimi M, Osmani S, Yafour N, Bekadja S, Belkhdja I, Bekadja MA. Viabilité et fonctionnalité des greffons de cellules souches périphériques non-cryopréservées à une température de 4 °C. *Revue Algérienne d'Hématologie*, 2010, 2 : 6-9.
- [6] Bekadja MA, EAM as a new conditioning Regimen for lymphoma patients undergoing autologous progenitor cell transplantation. *J. Blood lymph*, 2014: 3-4

- [7] Faucher C, Adam C, Bancillon N, Bertrand E, Colledani F, de Berranger E et al. Stem cell transplantation unit: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer*. 2019 Jan;106(15):S1-S9.
- [8] Pasquini MC, Smivastava A, Ahmed SO, Aljurf M, Atsuta Y, Doleysch C et al. Worldwide Network for blood and marrow transplantation (WBMT) recommendations for establishing a hematopoietic cell transplantation program (Part I): minimum requirements and beyond. *BMT* 2019
- [9] Aljurf M, Weisdorf D, Ashmi S, Nassar A, Gluckman E, Bekadja MA et al. Worldwide Network for blood and marrow transplantation program in countries with limited resources, Part II : Clinical, Technical and Socio-economic considerations. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 1:8
- [10] Talhi S, Osmani S, Brahim M, Yafour N, Arabi A, Bekadja MA. The use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (Filgrastim) alone in the mobilization of stem cell in the autologous stem cell transplantation. *Transfus Apheres Sci*, 2013,49(1): 97-99
- [11] Osmani S, Mansour B, Ouldjeriouat H, Entasoltan B, Brahim M, Bekadja MA. Résultats des prises de greffes au cours des échecs de mobilisation chez les patients atteints de myélome multiple. *Congrès de la Société Française d'Hématologie*, 2019, Abstract N°S. *Hématologie*, vol 20, Supplement 3, 2014, Abstract 10-07
- [12] Osmani S, Brahim M, Talhi S, Amani K, Ouldjeriouat H, Bekadja MA. A comparison of efficacy following two different dose of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) alone for mobilization of peripheral blood stem cells in 221 multiple myeloma patients. *Blood*, 2016, ASH, 128, Abstract N° 5732
- [13] Yafour N, Brahim M, Osmani S, Arabi A, Bouhass RA, Bekadja MA. Biosimilar G-CSF (Filgrastim) is effective for peripheral blood stem cell mobilization and non-cryopreserved autologous transplantation. *Transfus. Clin. Biol*, 2013, 20 (5-6): 502-504
- [14] Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Rangel D, Ruiz-Delgado GJ et al. Results of an autologous non-cryopreserved, unmanipulated peripheral blood hematopoietic stem cell transplant program: a single-institution, 10-year experience. *Acta Haematol* 2003; 110: 179-183.
- [15] Cuellar-Ambrosi F, Karduss UA, Gomez WR et al. Hematologic reconstitution following high-dose and supralethal chemoradiotherapy using stored, noncryopreserved autologous hematopoietic stem cells. *Transplant Proc* 2004; 36: 1704-1705.
- [16] Mabed M, Al-Kgodary T. Cyclophosphamide, etoposide and carboplatine plus non-cryopreserved autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 739-743.
- [17] Karduss-Urueta AI, Gale RP, Gutierrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrieta-Alvarez I, Perez-Fontalvo et al. Freezing the grafts is not necessary for auto transplants for plasma cell myeloma and lymphoma. *Bone marrow transplant*, 2018, 53(4): 457-460
- [18] Naithani R, Dayal N, Pathak S, Rai R. Hematopoietic stem cell transplantation using non-cryopreserved peripheral blood stem cell graft is effective in multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(9): 1198-1200
- [19] Bittencourt M.C.B, Mariano L, Moreira F, Schmidt-Filho J, Mendrone-Jr A, Rocha V. Cryopreserved versus non-cryopreserved blood stem cells for autologous transplantation after high-dose melphalan in multiple myeloma: Comparative analysis. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(1): 138-141
- [20] Sarmiento M, Ramirez P, Parody R, Salas MQ, Befferman N, Jara V et al. Advantages of non-cryopreserved autologous hematopoietic stem cell transplantation against a cryopreserved strategy. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(8): 960-966
- [21] Auner H.W, Lacobelli S, Sblanchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: Results from the collaboration to collect autologous transplant outcomes in lymphoma and myeloma (CALM) study. *Haematologica*, 2018, 103 (3): 514-521
- [22] Mansour B, Ouldjeriouat H, Brahim M, Entasoltan B, Osmani S, Bekadja MA. Etude comparative entre le melphalan 200 mg/m² versus melphalan 140 mg/m² au cours des intensifications chez les patients en réponse complète ou en très bonne réponse complète, éligibles à une autogreffe de CSH au cours du myélome multiple. *Congrès de la Société Française d'Hématologie*, 2019, Abstract P059
- [23] Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E, Peyrade F, Larcher MV, Bekadja MA et al. Bendamustin-Based conditioning prior to ASCT: Results of A French multicenter study of 417 patients from Lysa centers. *Am J Hematol*, 2018, 93(6): 729-735
- [24] Bekadja MA, Talhi S, Amani K, Osmani S, Brahim M, Mazari MA et al. Outcomes of modified-EAM conditioned autologous non-cryopreserved hematopoietic SCT for lymphoma. A retrospective single-center study. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(12): 1596-1598
- [25] Mansour B, Ouldjeriouat H, Osmani S, Brahim M, Bekadja MA. Efficacité de la cryothérapie et de l'Econazole per os dans la prévention de la mucite au cours des intensifications par le Melphalan haute dose suivi d'une autogreffe de CSP au cours du myélome multiple. 18ème Congrès de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Montpellier, 2018, Abstract N° 75
- [26] Mrabet R. Evaluation de la maladie résiduelle au cours du myélome multiple en post autogreffe. Thèse de DESM, 2018, p 1-88.
- [27] Harif M. 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).
- [28] Baldomero H, Aljurf M, Zaidi SZ, Hashmi SK, Ghavamzadeh A, Bekadja MA et al. Narrowing the gap for hematopoietic stem cell transplantation in the East Mediterranean/African region: Comparison with global HSCT indication and trends. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(3):402-417

[29]Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow Transplant*, 2018,53:1139-1148.

[30]Bekadja MA, Brahim M, Osmani S, Yafour N, Krim A, Serradj F et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Algeria. *HematolOncol Stem Cell Therapy*.2017, (4):311-314

[31]Matrane W, Rachid M, Laajouri S, Moutiqui T, Qachouh M, Lamchahab M et al. Activité de 14 années (2004-2018) de greffes de cellules souches hématopoïétiques : Service d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca. Maroc. 19è congrès de la SFGM-TC, 6-8 novembre, 2019, Abstract N°21.

