



# Faculté de Médecine Université Ferhat Abbas Sétif 1

Département de médecine  
Cours 4 année médecine 2021  
Enseignant : Dr kechichi. A

## THERAPIE CELLULAIRE

I.DEFINITION

II.INDICATIONS DE L'AUTOGREFFE

III. BILAN PRE GREFFE

IV ENTRETIEN

V PROCÉDURES D'AUTOGREFFE

Va MOBILISATION CSP

VB COLLECTE DES CSP

VC CONDITIONNEMENT: Effet dose-intensité

Vd CONSERVATION DES CSP

Ve RECONSTITUTION HÉMATOLOGIQUE

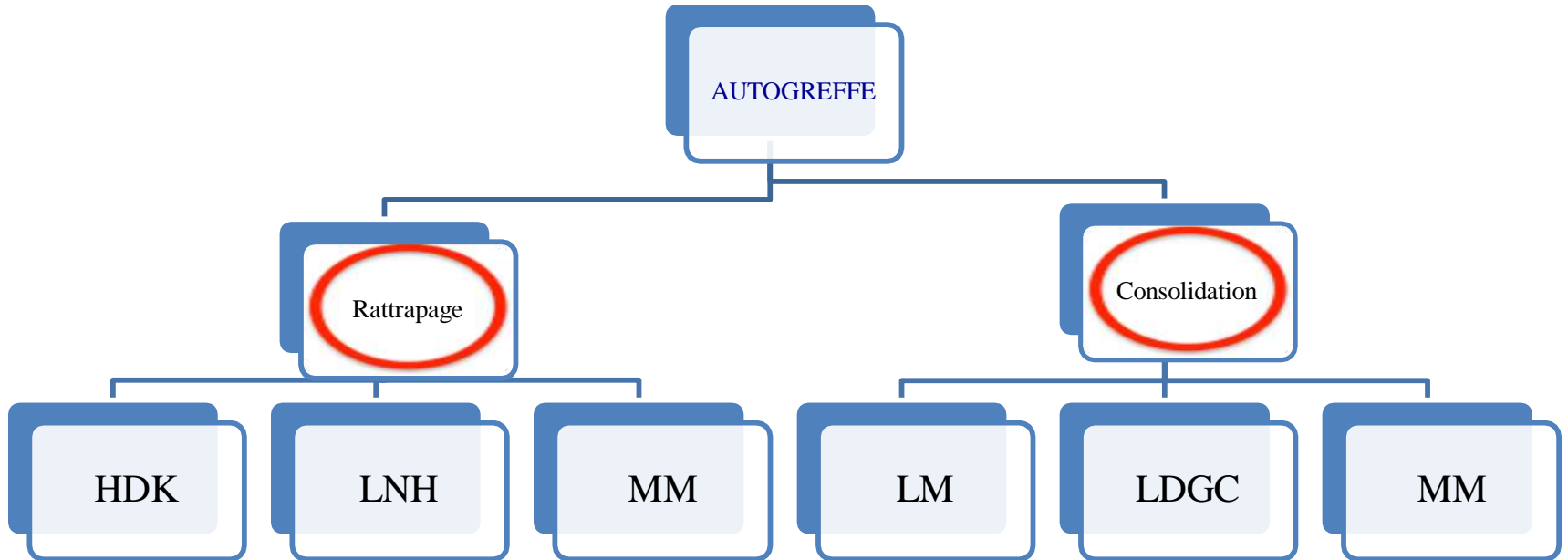
VI COMPLICATION LIEE A L'APLASIE

VII BIBLIOGRAPHIE

# I.DEFINITION

- Les cellules souches hématologiques d'un donneur ou du propre malade sont récupérées, cultivées puis réinjectées afin qu'elles colonisent la moelle osseuse. C'est ce qu'on appelle respectivement les allogreffes et autogreffes de cellules souches hématopoïétiques

## II.INDICATIONS DE L'AUTOGREFFE



### III. entretien

Cet entretien est un temps d'échange privilégié avec l'équipe médicale et soignante habituée aux problématiques de greffe.

le but est toujours celui d'informer au mieux le patient des modalités et du déroulement de l'autogreffe

# entretien

L'entretien répond à divers objectifs que l'on peut résumer ainsi :

1) Informer sur :

- Les raisons qui ont conduit l'équipe médicale à prendre la décision de cette greffe au regard de la maladie sous-jacente.
- Le bénéfice attendu de la greffe.
- Le déroulement chronologique et les grandes étapes de l'hospitalisation en unité stérile.
- Les risques des traitements administrés pour la préparation à la greffe (qu'on appelle conditionnement) : risques à court, moyen et long terme.
- Les aspects pratiques de l'hospitalisation en unité stérile et les contraintes qu'elle impose.

## IV. Bilan pré greffe

- Le médecin pourrait faire les tests suivants afin de déterminer si le patient est un bon candidat à une greffe de cellules souches
- - J-30
- -statut de la maladie(RC,RP,VGPR)
- -antécédents médicaux complets et examen physique
- -bilan infectieux: ORL,stomato, panoramique dentaire
- -bilan biologiques :NFS ,hémostase, ionogramme, bilan hépatique, sérologies virales(HBV,HCV,HIV)et bactérienne(TPHA), groupe sanguin RH
- -bilan rénal (protéinurie, clearance créatinine)
- -tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM)

# Bilan pré greffe

- ❖ électrocardiogramme (ECG),  
échocardiogramme (écho) ou  
ventriculographie isotopique (MUGA), pour  
vérifier le fonctionnement du cœur
- ❖ radiographie pulmonaire et test de la fonction  
respiratoire EFR, pour vérifier le  
fonctionnement des poumons

# Quand tout est prêt, les différentes étapes...

- ❖ Hospitalisation en secteur stérile ou **protégé**
- ❖ Pose de kT central
- ❖ Mobilisation
- ❖ Recueil de cellules souches
- ❖ Conditionnement par chimiothérapie haute dose
- ❖ Réinjection du greffon
- ❖ Suivi immédiat: toxicité ,risque infectieux, aplasie



# V.PROCÉDURES D'AUTOGREFFE

- ① **MOBILISATION CSP**
- ② **COLLECTE DES CSP**
- ③ **CONSERVATION DES CSP**
- ④ **CONDITIONNEMENT: Effet dose-intensité**  
**(MM/LNH/HL)**
- ⑤ **GREFFE= Transfusion des CSP**
- ⑥ **RECONSTITUTION HÉMATOLOGIQUE**

## 1 Injections



Injections des traitements de mobilisation

## 2 Mobilisation



Les cellules souches sont stimulées pour qu'elles migrent de la moelle osseuse vers le système sanguin

## 3 Collecte



Collecte des cellules souches du sang en utilisant un kit de collecte

## 4 Préparation pour la conservation



Les cellules souches prélevées sont stockées dans des poches de perfusion

## 5 Cryoconservation



Congélation des cellules souches pour utilisation après réalisation du traitement myéloablatif

## 6 Chimiothérapie et/ou radiothérapie



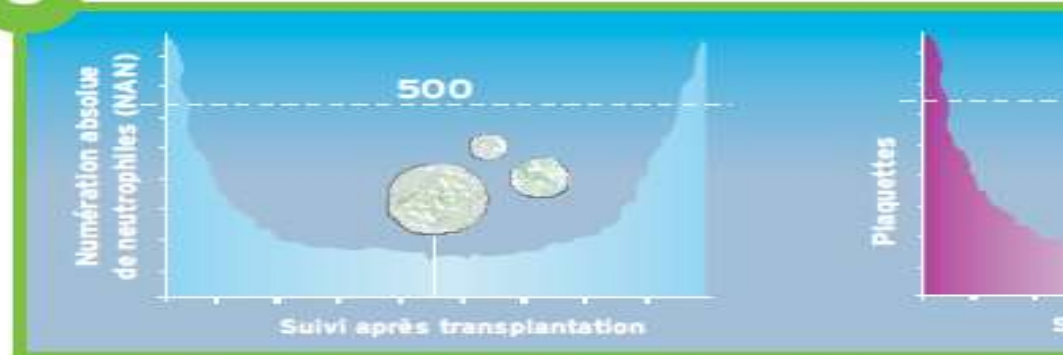
Administration du traitement myéloablatif à éradiquer d'éventuelles cellules résiduelles et à préparer le terrain pour les nouvelles cellules

## 7 Greffe des cellules souches



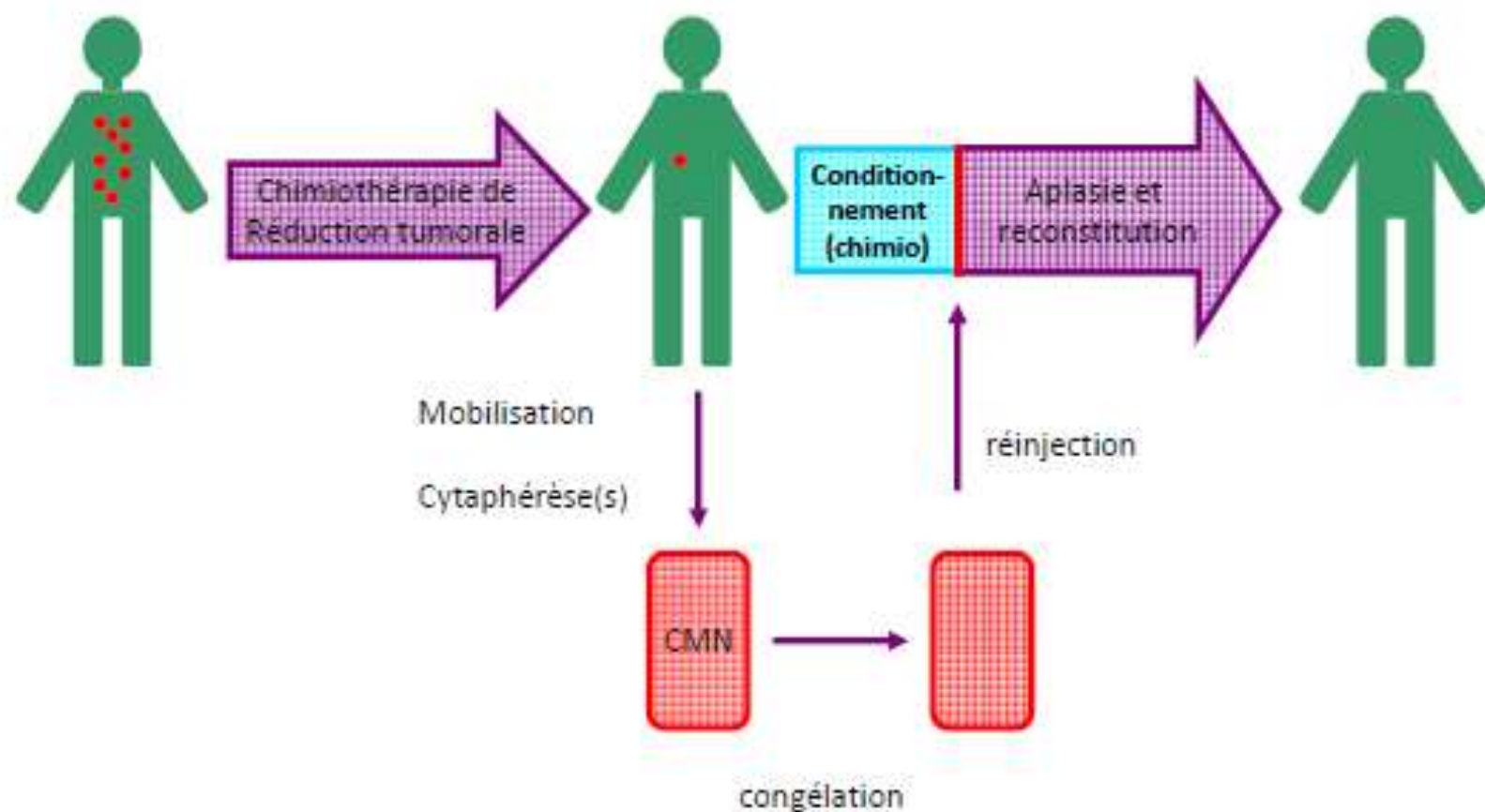
Les cellules souches précédemment prélevées sont décongelées puis ré-injectées dans le système sanguin

## 8 Prise de greffe et récupération

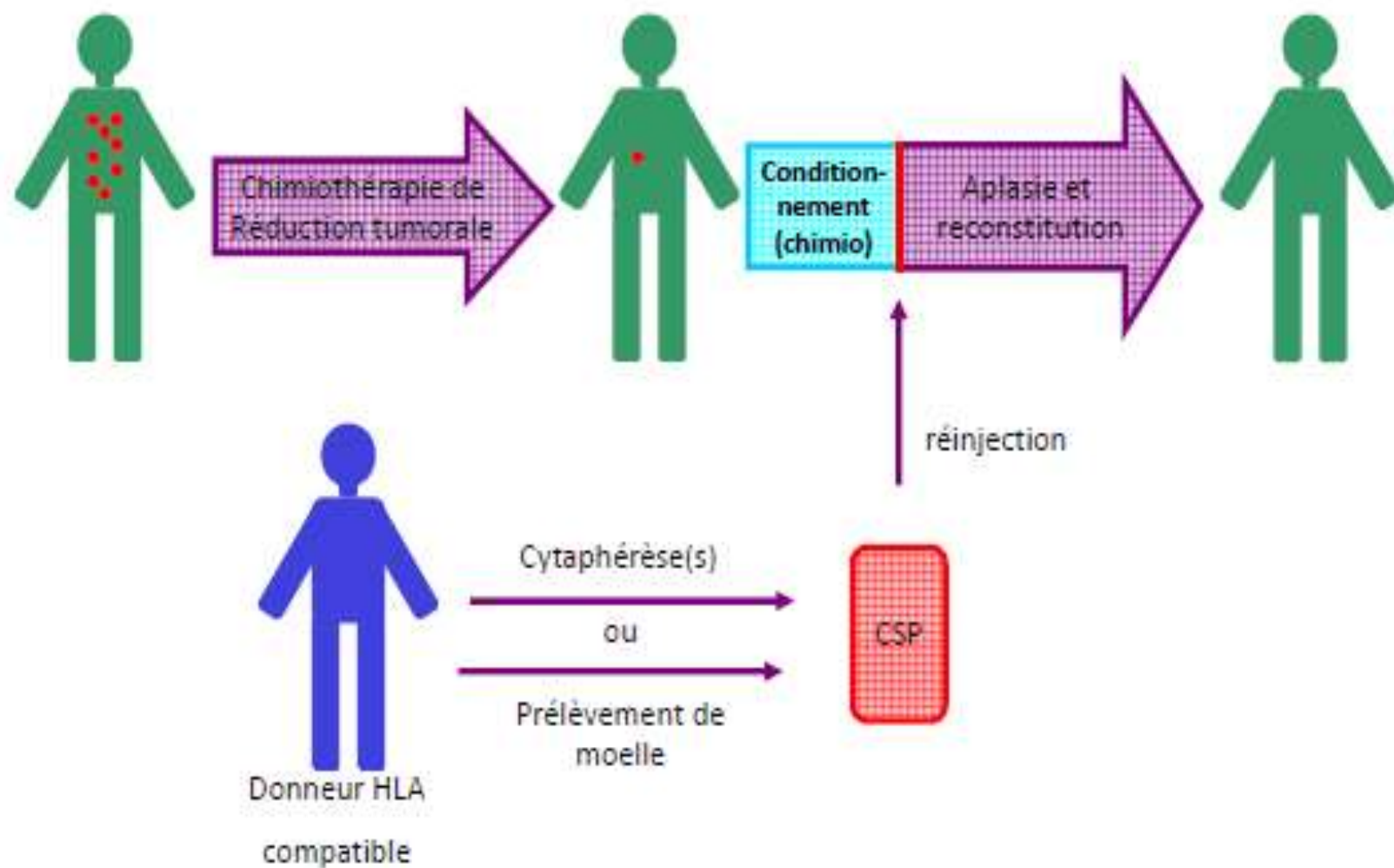


L'un des objectifs de l'autogreffe de cellules souches est de permettre aux cellules greffées de se développer en cellules matures et fonctionnelles, telles que les neutrophiles et les plaquettes. Les premiers signes de la récupération hématologique se traduisent par l'élévation de la numération absolue des neutrophiles et des plaquettes.

# Autogreffe



# Allogreffe





## UNITÉ D'ALLOGREFFE

**COULOIR**



**CHAMBRE STÉRILE**



# **Va. Mobilisation des cellules souches**

- | L'hématopoïèse démarre dans la vie embryonnaire et continue pendant toute la vie, dans la MO, grâce à un stock inépuisable de CSH et un environnement spécial « la niche hématopoïétique ».
- | Caractères des CSH : auto-renouvellement, prolifération et différenciation avec reconstitution de l'hématopoïèse.

# Sources du greffon

- | **CSH médullaires** : abandonnée dans l'AG
  - | - sous Anesthésie Générale
  - | - ponctions multiples
  - | - limité en volume
  - | - parfois, TRF de CGR
- | **CSP** : il a simplifié l'AG
  - | - mobilisées
  - | - et collectées dans le sang

# Mobilisation par GCSF seul

- **Filgrastim** ( neupogen et biosimilaires)
- ou **Lénograstim** (Granocyte)
- **durée** : cinq à six jours.
- La mobilisation des CSP est effective entre le 4ème et 6ème jour, avec un **pic** au 5ème.
- **Posologie** : 10 µg/kg/jour en sous-cutané,
- **Horaire** : le matin à 06H



# Effets secondaires des GCSF

- | Douleurs osseuses, signe constant, calmées par les antalgiques.
- | Rarement :
  - | Asthénie, fièvre, nausées
  - | Élévation des transaminases, PA et LDH
  - | Thrombopénie

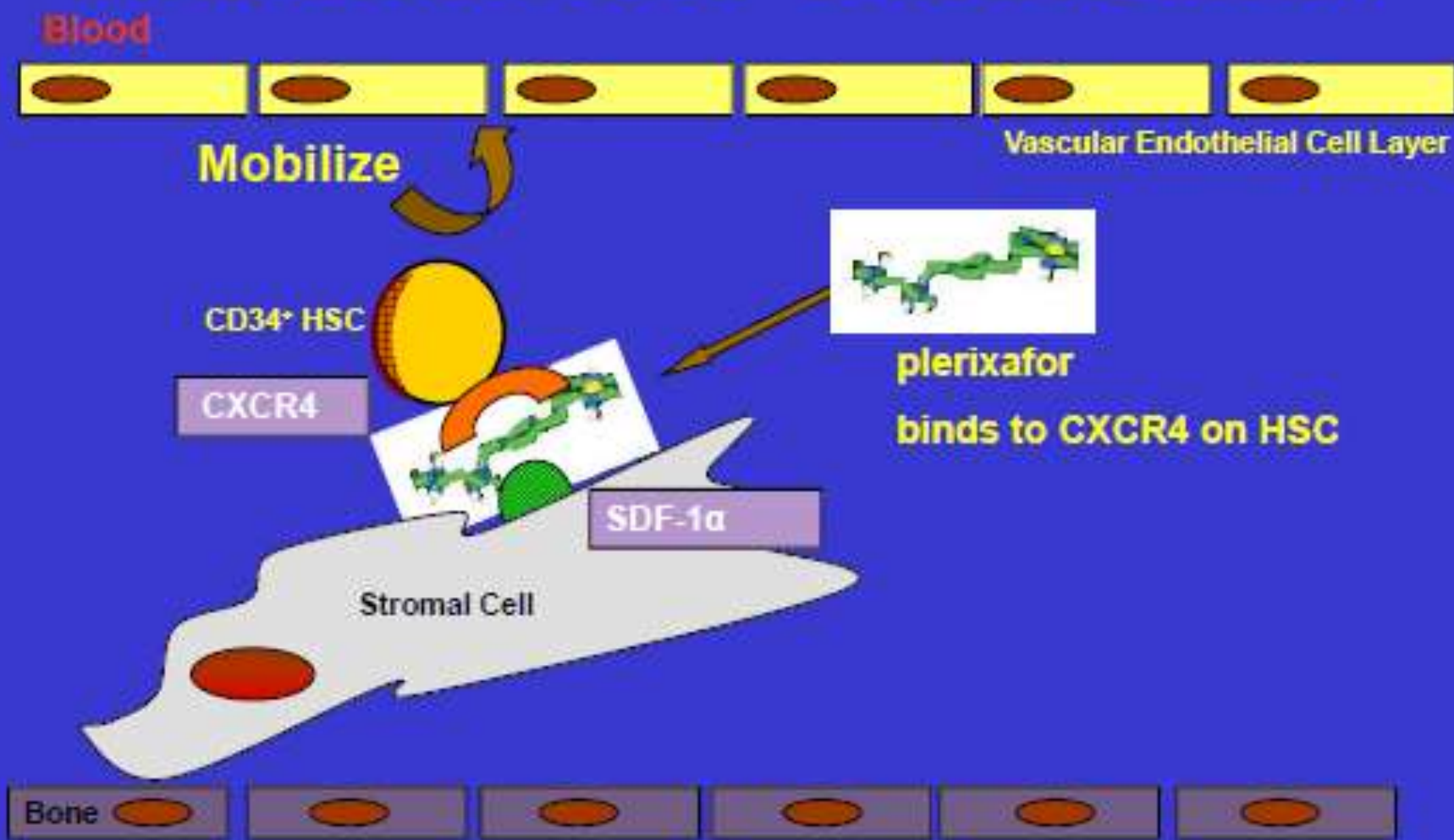
# Évaluation de la mobilisation

- | Utile avant la cytophérèse, par numération des cellules CD34+
- | Concentration minimale requise : 10 cellules CD34+/ $\mu$ L pour débuter une cytophérèse.
- | CD34+ < 10 cell/ $\mu$ l  $\Rightarrow$  échec.

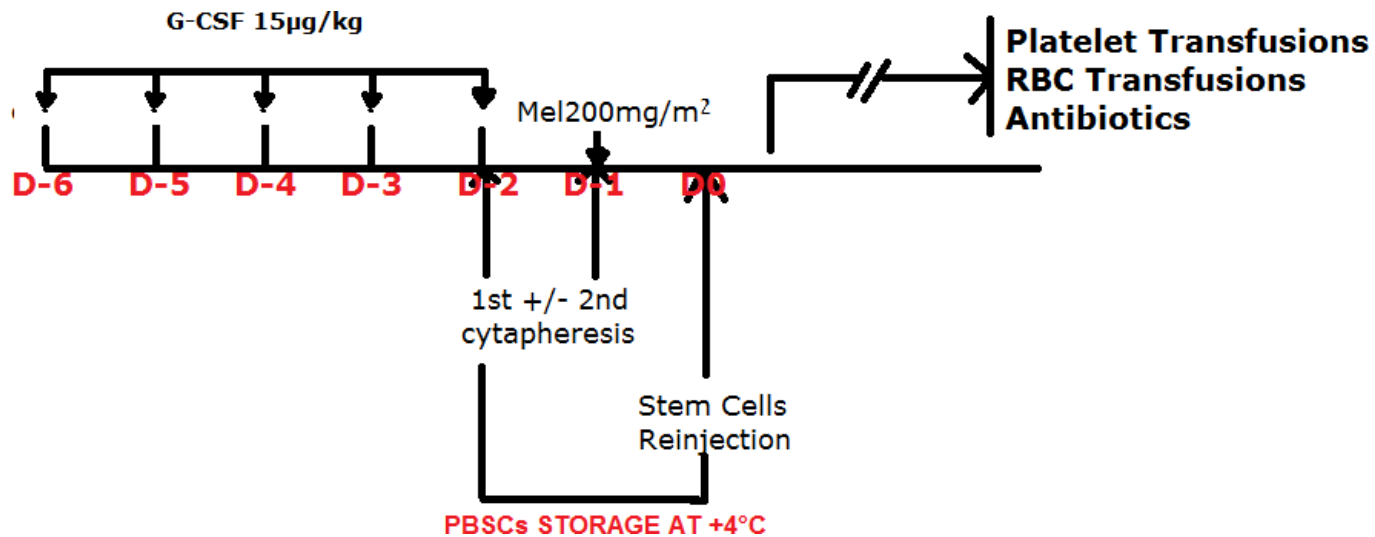
# Facteurs prédictifs d'échec de mobilisation

- | Age > 65 ans
- | Lignes de chimio>2
- | chimio>12mois
- | Leucopénie ou thrombopénie (av GCSF)
- | Augmentation de : LDH et transaminases
- | Hypocellularité médullaire
- | MM : Thalidomide, Revlimid, Alkeran
- | Lymphome : Fludarabine, Chlorambucil, platine,
- | Radiothérapie étendue

# AMD3100 (PLERIXAFOR): Mechanism of HPC Mobilization



## PHASE MOBILISATION-CYTAPHERESE-CONDITIONNEMENT (MM)



# Vb.LA COLLECTE

**SALLE DE CYTAPHÉRÈSE**



**PRÉLÈVEMENT PLAQUETTES**





# **The use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (filgrastim) alone in the mobilization of stem cell in the autologous stem cell transplantation**

Talhi, S.; Osmani, S.; Brahimi, M.; Yafour, N.; Bouhass, R.; Arabi, A.; Bekadja, M.A.

Transfusion and Apheresis Science, Volume(s) 49, 03-Jul-2013, Pages 97-99

	MM (88)	HL-NHL (34)
Suboptimal stem cell collection CD34 <sup>+</sup> [2.0–4.99] × 10 <sup>6</sup> /kg	66 (75%)	25 (74%)
Optimal stem cell collection CD34 <sup>+</sup> ≥ 5.00 × 10 <sup>6</sup> /kg	18 (20%)	7 (20%)
Poor stem cell collection CD34 <sup>+</sup> < 2.00 × 10 <sup>6</sup> /kg	4 (5%)	2 (6%)

# Qualité du greffon

- | L'AG est possible à partir d'une dose  $CD34 = 1 \text{ à } 1,5 \times 10^6/\text{kg}$ , mais avec retard de prise de greffe (srt plq).
- | Dose de  $2 \times 10^6/\text{kg}$  permet une prise de greffe satisfaisante.
- | Dose de  $4 \times 10^6/\text{kg}$  : recommandée par IMWG (Compte tenu de congélation/décongélation)
- | Dose optimale =  $5 \times 10^6/\text{kg}$



# VC.Chimio mobilisatrice

- | Chimio aplasiente s'accompagne d'une sortie des CSH dans le sang à la sortie d'aplasie.
- | MM: une injection de melphalan à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup>
- | LDGCB: Le schéma (BEAM) Bicnu, Etoposide, Aracytine et Melphalan à haute dose reste la référence
- | LAM: Endoxan 60 mg/kg pendant 2 jours et Busulfan 4 mg/kg par jour pendant 4 jours

# Vd.Congélation des cellules souches

- | Le froid ralenti le métabolisme cellulaire, mais la congélation bloque toute activité enzymatique, y compris l'apoptose .
- | a permis de stocker les CSH et même de créer des « banques de CSH » .
- | Congélation à l'azote liquide : procédure longue et coûteuse (locaux, équipements, consommables)
- | Congélateur mécanique -80°C: alternative simple, faisable.

# Cryoprotecteur

- Protège la cellule des effets délétères de congélation.
- Dimethyl sulfoxyde (**DMSO**), cryoprotecteur, pénètre dans la cellule et empêche la formation de cristaux volumineux.
- Mélangé à l'albumine humaine (4%) ou plasma autologue

# Baisse programmée de Température

- | Baisse T° : de +4°C à -120°C grâce à la vapeur de d'azote.
- | Poches congélation dans les enveloppes métalliques.
- | Les poches sont étiquetées et mise dans la cuve.
- | Après décongélation, les CSH, sont immédiatement réinjectées.
- | Viabilité : baisse de 10 % après 6H de la décongélation

# ÉQUIPEMENTS (Hémato)

## BIOARCHIVE



## CONGÉLATION



## Conservation des cellules souches prélevées



# Congélation -80°C

- | Faisabilité: courte durée.
- | Congélateur électrique -80°C.
- | Le greffon(CSH+sol congélation) sont mis directement dans le congélateur à-80.
- | Viabilité:70 %

# Ve. Récupération hématologique

- La durée totale d'aplasie est de 10 à 15 jours après l'injection .
- On définit la sortie d'aplasie par un taux de GB  $> 1000 \text{ elts} / \text{mm}^3$  avec  $\text{PNN} > 500 \text{ elts/mm}^3$ .
- L'isolement protecteur peut être alors levé .
- La récupération plq se fait plus lentement .
- La récupération totale du système immunitaire peut prendre plusieurs mois .
- Le patient reste donc fragile pendant toute cette période



## VI.a.Complications liées à l'aplasie

- Infections.
- Anémie .
- Syndrome hémorragique .

# Vib.au niveau du tube digestif

## **Nausées, vomissements**

liés à la chimiothérapie et nécessite la prescription de façon systématique des anti-émétiques.

## **Mucite**

La chimiothérapie attaque les muqueuses de la bouche et du pharynx , entraîner des ulcérations douloureuses qui peuvent empêcher l'alimentation orale. atténuer par de bains de bouche . On administre les anti-viraux pour éviter une surinfection de la bouche notamment par le virus de l'herpès.

**Diarrhées:** liées a une irritation de la muqueuse intestinales .

# Vic.Maladie veino-occlusive du foie

## « MVO »

- L'une des plus fréquentes et sévères toxicités extra hématologiques après chimiothérapie intensive ou post greffe de CSH, caractérisée par l'obstruction concentrique, non thrombotique, de la lumière des veinules hépatiques en absence de lésion primitive ou de thrombose des veines hépatiques.
- Diagnostic:
  - ❖ Hépatomégalie douloureuse
  - ❖ Ictère
  - ❖ Ascite
  - ❖ Rétention et prise de poids
  - ❖ BLB > 20 g/l

# VI d. Syndrome de la prise de greffe ou engraftment syndrome (ES)

**Pathogénèse** : La libération massive de cytokines pro-inflammatoires par les tissus blessés par le conditionnement intensif et la récupération des neutrophiles jouent un rôle important

**Incidence** : Après auto-HSCT: de 5 à 25% .

## **Les caractéristiques cliniques :**

Développement, dans les 72 heures suivant le début de la récupération des neutrophiles, des principaux critères cliniques suivants:

- Forte fièvre (ne répondant pas aux antibiotiques et cultures négatifs )
- Éruption cutanée affectant > 25% de surface corporelle et non imputable à une réaction allergique;
- Infiltrats pulmonaires ou hypoxie.

## Vle. Infertilité:

- La majorité des femmes et des hommes deviennent stériles après autogreffe essentiellement si la radiothérapie a été utilisée.
- cependant certains patients peuvent récupérer une fonction normale .