



HAL
open science

Revue de sortie d'aplasie post intensification thérapeutique des patients atteints de myélome multiple : autogreffes depuis 7 ans au CHU de Grenoble

Christina Viera dos Santos

► To cite this version:

Christina Viera dos Santos. Revue de sortie d'aplasie post intensification thérapeutique des patients atteints de myélome multiple : autogreffes depuis 7 ans au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01626168

HAL Id: dumas-01626168

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01626168>

Submitted on 31 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**REVUE DE SORTIE D'APLASIE POST INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE
DES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE
AUTOGREFFES DEPUIS 7 ANS AU CHU DE GRENOBLE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

CHRISTINA VIEIRA DOS SANTOS

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 16 Octobre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Pr. JEAN-YVES CAHN

Membres

Pr. LAURENCE BOUILLET

Pr. FREDERIC GARBAN

Dr. BRIGITTE PEGOURIE

Dr. PHILIPPE DRILLAT (Directeur de thèse)

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

A minha amada Mãe

A minha querida irmã

Ao meu Pai

Em memória do meu Avô

Muito obrigado pelo vosso amor indestrutível e

vosso apoio sem falta ao longo da minha vida

Eu vos amo de todo o meu coração

REMERCIEMENTS

-Au Pr Jean-Yves CAHN, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, de m'avoir accueillie dans son service et d'avoir contribué à ma formation pendant ces 5 années.

-Au Pr Laurence BOUILLET, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, de juger ce travail avec une expertise différente et de m'avoir accueillie dans son service au tout début de mon internat. C'est dans votre service que j'ai fait mes premières armes en tant qu'interne.

-Au Pr Frédéric GARBAN, d'avoir accepté que je réalise cette étude, qu'elle constitue mon sujet de thèse et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

-Au Dr Philippe DRILLAT, pour avoir si bien encadré ce travail de thèse. Tu as toujours été présent et disponible pour moi, tu m'as apporté ton expertise très précieuse. J'ai déjà eu d'autres directeurs de thèse mais je te décerne la médaille d'or, tu es formidable ! Je suis également contente d'avoir pu partager de longues conversations médicales mais pas seulement avec toi. Tu as toujours été de bon conseil, sincèrement MERCI !!

-Au Dr Brigitte PEGOURIE, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et me faire bénéficier de son expertise sur le myélome multiple. Ça me fait très plaisir que tu sois là, car humainement, tu es une personne que j'apprécie énormément.

-Aux médecins des différents services d'Hématologie du CHU de Grenoble, Dr Lysiane MOLINA, Dr Stéphane COURBY, Dr Anne THIEBAUT, Dr Claude-Eric BULABOIS, Dr Martin CARRE, Dr Clara MARIETTE, Pr Sophie PARK, Dr Caroline MAKOWSKI, pour m'avoir fait bénéficier de leurs compétences et m'avoir accompagnée tout au long de ma formation.

-Au Dr Rémy GRESSIN. Spéciale dédicace pour toi : “Thanks for EVERYTHING”. Pas la peine d’en écrire un pavé, avec ces 3 mots, tout est dit : Tu es SUPER !!

- A Virginie PERSOONS, pour sa participation très efficace pour le recueil des données concernant notamment la richesse des greffons.

- A Céline VERMOREL et au Pr Jean-Luc BOSSON pour leur aide précieuse et essentielle pour les analyses statistiques de ce travail.

- A toutes les équipes soignantes (IDE, cadres, AS, ASH) des différents services d’Hématologie du CHU et aux Attachés de Recherche Clinique qui ont croisé ma route lors de ce parcours. Merci pour la bonne entente générale et d’avoir contribué à ce que notre collaboration se passe bien, c’est finalement le plus important.

-A Christine ROESNER, pour son soutien, sa bienveillance, sa disponibilité et son aide pour la vérification des données lors de ce travail de thèse. Tu es une personne formidable, humainement et professionnellement, ne change pas, alors sincèrement merci !!

-A mes co-internes d’Hématologie, Mathieu, Chloé, Clémence, Natacha, Claire, Paul, Lucile, Doan, Mathilde, Eléonore, pour les moments partagés. Certaines voguent vers d’autres horizons et j’espère qu’elles trouveront leur bonheur. Et ceux qui ont choisi l’Hématologie aussi. Bon vent à tous !

-A mes co-internes de stage, toute spécialité confondue, Irina, Romain, Mathilde, Thomas, Vincent, Morgane, Natacha, Valentine, Nicolas, Charles. Merci d’avoir été là dans les bons et les mauvais moments que l’on traverse en tant qu’interne. Un ENORME MERCI à Aline, Manon et Pauline qui ont vraiment été adorables et ont permis par leur soutien et leur bienveillance que cette fin de thèse soit un peu moins rude !!

- A toutes les équipes médicales et soignantes des différents services dans lesquels je suis passée au cours de mon internat et les équipes de chercheurs et de techniciens. Merci à celles du service de Médecine Interne du CHU, du service d'Hématologie du CH d'Annecy, du service d'Immuno-Onco-Hématologie Pédiatrique, du Laboratoire de biologie, de la Plateforme de Génomique du CHU d'Angers, du service de Médecine Interne du GHM. Toutes ces rencontres ont permis de m'enrichir tant sur le plan personnel que professionnel et laisseront leur empreinte dans ma vie.

-Au Pr Françoise MECHINAUD, au Pr Mohamad MOHTY et au Pr Bernard PLANCHON qui m'ont encouragée et soutenue dès le début de mon externat et ont contribué par leur confiance en moi au fait que je sois là aujourd'hui. Un grand MERCI!

-A tous les patients et leur famille que j'ai pu rencontrer tout au long de mon externat et mon internat, pour ces petites marques de reconnaissance et de gratitude qui font toute la beauté de ce métier et finalement sont la raison qui fait qu'on se lève chaque matin avec l'envie de faire ce beau métier.

-A mes plus proches amis, Anne-Laure, Angie, Romano, Thalie, Denis, Eli, Tati, Caro, ceux qui me connaissent vraiment, pour certains depuis l'enfance et qui ont pu vivre en direct les joies, les difficultés et les épreuves que j'ai rencontrées tout au long de ce parcours médical. Merci d'avoir fait des kilomètres ou d'avoir modifié vos emplois du temps pour être avec moi, ça fait vraiment plaisir de partager ce moment avec vous. Mais surtout MERCI de faire partie de ma vie.

-A tous les membres de ma famille et mes amis, pour tous les moments de bonheur partagés partout dans le monde mais surtout au Portugal et pour tous ceux que nous partagerons encore très bientôt. Je suis très heureuse de vous avoir dans ma vie.

- Tout simplement, MERCI A LA VIE !!

ABREVIATIONS

CD : cluster of differentiation

CGR: concentrés de globules rouges

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CPA: concentrés de plaquettes d'aphérèse

CPAD : cyclophosphamide/bortezomib/doxorubicine/dexamethasone

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DCEP : dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatine

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

IgA: Immunoglobuline de type A

IgD: Immunoglobuline de type D

IgG: Immunoglobuline de type G

ISCT : International Society for Cell Therapy

JACIE : Joint Accreditation Committee for ISCT Europe and EBMT

MCP : mélange de concentrés de plaquettes

MM: myélome multiple

PNN: polynucléaires neutrophiles

POEMS : Polyneuropathy Organomegaly Endocrinopathy Monoclonal protein Skin changes

PomDex : pomalidomide/dexamethasone

PSL : produits sanguins labiles

RC : rémission complète

RCD : lenalidomide (revlimid®)/cyclophosphamide/dexamethasone

RD : lenalidomide (revlimid®)/dexamethasone

RP : rémission partielle

SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

VAD : vincristine/adriamycine/dexamethasone

VCD : bortezomib (velcade®)/cyclophosphamide/dexamethasone

VD : bortezomib(velcade®)/dexamethasone

VRD : bortezomib(velcade®)/lenalidomide (revlimid®)/dexamethasone

VTD : bortezomib(velcade®)/thalidomide/dexamethasone

VGPR : very good partial remission

SOMMAIRE

PAGE DE GARDE.....	1
REMERCIEMENTS.....	2
ABREVIATIONS.....	6
SOMMAIRE.....	8
INTRODUCTION.....	10
PATIENTS ET METHODES.....	14
I- Patients.....	14
II- Traitement d'induction et mobilisation de CSH.....	14
III- Conditionnement et prise de greffe.....	15
IV- Analyse statistique.....	16
RESULTATS.....	17
I- Revue de sortie d'aplasie de la population étudiée entre janvier 2010 et avril 2017.....	17
1- Caractéristiques des patients.....	17
2- Mode de mobilisation et caractéristiques des greffons.....	21
3- Conditionnement, support transfusionnel pendant la phase d'aplasie et prise de greffe.....	22
II- Variables explicatives de la sortie d'aplasie en analyse univariée.....	23
III- Variables explicatives de la sortie d'aplasie en analyse multivariée.....	26
IV- Variables explicatives impactant la richesse du greffon avant congélation en analyse univariée.....	27
V- Variables explicatives impactant la richesse du greffon après congélation en analyse univariée.....	29

VI- Caractéristiques des patients transfusés de plus de 5 PSL.....	30
DISCUSSION.....	34
I- Avantage de la mobilisation en état hématologique stable pour les patients non inclus dans un protocole de recherche clinique.....	35
II- Définition d'un seuil minimum de richesse des greffons en cellules CD34+, avant et après congélation, pour diminuer les besoins transfusionnels.....	40
III- Impact de la perte cellulaire sur les greffons riches après décongélation sur la sortie d'aplasie.....	42
CONCLUSION.....	45
REFERENCES.....	47
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	55
ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE.....	56
RESUME.....	60

INTRODUCTION

Le département d'hématologie du CHU de Grenoble est un centre de greffe réalisant des autogreffes ainsi que des allogreffes. Actuellement, le traitement de référence des patients atteints de myélome multiple (MM), du sujet jeune, c'est-à-dire âgé de moins de 65 ans, est constitué d'une chimiothérapie d'induction associée à une intensification thérapeutique associant melphalan et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et enfin une chimiothérapie de consolidation. Pendant cette phase d'intensification, les patients reçoivent une chimiothérapie intensive de type melphalan qui les mettrait en aplasie de longue durée, pendant plusieurs semaines, s'il n'y avait pas l'autogreffe de CSH. Ce traitement reste le meilleur choix, il permet d'obtenir une rémission de la maladie pendant plusieurs mois voire plusieurs années car actuellement il n'existe pas de traitement curateur dans le MM. Cependant, il faut pouvoir disposer d'un greffon de CSH pour réaliser la phase d'intensification, ce qui n'est pas toujours le cas, certains patients présentant des difficultés de mobilisation et donc un recueil impossible. En France, les patients porteurs de cette pathologie représentent 55% des patients bénéficiant chaque année d'une autogreffe de CSH. Nous avons donc choisi de focaliser notre attention sur les patients atteints de MM car il s'agit d'une population homogène, la quasi-totalité des patients étant en première ligne de traitement et comme mentionné précédemment il représentent la majorité des patients autogreffés. Cette répartition du nombre d'autogreffes par pathologie observée à Grenoble est similaire à celle répertoriée au niveau national.

L'accréditation européenne JACIE (Joint Accreditation Committee for ISCT Europe and EBMT) est un système de management de la qualité élaboré à l'échelle européenne sous l'égide de deux sociétés savantes : l'ISCT (International Society for Cell Therapy) et l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) qui dispense donc les

accréditations JACIE. La Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) diffuse et fait également la promotion de ces indicateurs de qualité dans le processus de greffe de CSH au sein des différents centres français. Ces indicateurs ont pour objectif d'améliorer la sécurité des patients en homogénéisant les pratiques sur la base des "bonnes pratiques cliniques" prônées par les sociétés savantes. Le suivi de la sortie d'aplasie est une exigence de l'accréditation JACIE (§ B4.7.3 du manuel JACIE 6eme édition). La définition de cet indicateur est : le taux cumulatif de patients ayant atteint **un taux de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) > 500/mm³ (0,5 G/L)** dans les 28 jours après allogreffe ou **dans les 14 jours après autogreffe**, rapportés respectivement au nombre total d'allogreffes d'une part et au nombre total d'autogreffes d'autre part.

L'objectif principal de cette étude rétrospective monocentrique est donc de réaliser une revue de sortie d'aplasie, des 188 patients atteints de MM autogreffés entre janvier 2010 et avril 2017, afin de permettre une évaluation de l'activité et d'identifier ainsi les facteurs pouvant influencer cette sortie d'aplasie et améliorer les pratiques cliniques en fonction des résultats puisque certains de ces facteurs peuvent être modifiés.

Nous évaluerons le rôle des facteurs suivants :

- l'âge à la greffe
- le sexe
- le type de MM
- le statut à la greffe soit la réponse au traitement d'induction
- l'inclusion ou non dans un protocole de recherche clinique
- le mode de mobilisation des CSH

- la richesse du greffon avant congélation (nombre de CSH à la sortie de la cytophérèse) et après décongélation (nombre de CSH réellement réinfusées au patient)
- le nombre de produits sanguins labiles (PSL) transfusés dans la période d'aplasie post intensification, soit 30 jours
- le statut transfusionnel avant l'autogreffe

Actuellement, plusieurs moyens de mobilisation existent pour obtenir un greffon autologue de CSH sans qu'une méthode ait effectivement fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'autre, en termes de sortie d'aplasie, morbidité ou mortalité. Pour la majorité des patients inclus dans des protocoles de recherche clinique, le recueil de CSH est réalisé en sortie d'aplasie après une chimiothérapie par cyclophosphamide (Endoxan®) à 3g/m² et G-CSF à dose de 5µg/kg/jour à partir de J2. Il est également possible de réaliser le recueil en état hématologique stable avec mobilisation par G-CSF seul à dose de 10µg/kg/jour, c'est ce qui est actuellement retenu à Grenoble pour les patients non inclus dans les protocoles pour des facilités d'organisation dans les services d'hospitalisation. En effet, la mobilisation par Endoxan® + G-CSF nécessite une hospitalisation alors que la mobilisation par G-CSF seul se fait en ambulatoire. Pour les patients en échec de mobilisation, nous pouvons avoir recours à un agent de mobilisation supplémentaire, le plerixafor (Mozobil®). Combiné au G-CSF, il permet une amplification du pic de CSH circulantes. Le choix actuel des modalités de mobilisation est fixé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire sauf lorsque le patient a été inclus dans un essai clinique imposant ces modalités.

D'autre part, le greffon de CSH est collecté et congelé en thérapie cellulaire pour une utilisation ultérieure, au minimum 4 à 6 semaines après la collecte. La richesse en CSH d'un

greffon est exprimée en nombre de cellules $N \times 10^6$ CD34+/kg du patient. De manière historique, le nombre minimum de cellules requis pour la constitution d'un greffon est fixé à $2,5 \cdot 10^6$ CD34+ /kg du patient et l'objectif optimal étant fixé à $5 \cdot 10^6$ CD34+ /kg du patient (Tricot et coll., 1995)¹. Il paraît donc important d'étudier la richesse des greffons et voir s'il existe des différences de cinétique de sortie d'aplasie des sous-groupes en fonction de la richesse des greffons avant décongélation, par exemple un nombre de cellules CD34+ < 3×10^6 /kg ; entre 3 à 5×10^6 /kg ; > 5×10^6 /kg. D'autre part, il existe une perte cellulaire lors de la décongélation. Cette différence quantitative avant et après congélation peut être importante et actuellement l'objectif de richesse du greffon est fixé, seulement avant congélation. Dans notre établissement, la règle est actuellement de prélever un greffon minimal de $2,5 \times 10^6$ CD34+/kg avec un optimum fixé à 5×10^6 CD34+/kg avant congélation.

Par ailleurs, lors de la phase d'aplasie consécutive à la chimiothérapie utilisée pour le conditionnement, les patients bénéficient d'un support transfusionnel en PSL. Ce support transfusionnel est quantitativement peu important dans la population de MM et pour une majorité de patients, il s'agit de la première fois qu'ils sont transfusés. Pour d'autres pathologies comme les lymphomes non hodgkiniens par exemple, le support transfusionnel peut être beaucoup plus important en quantités de PSL lors de cette phase d'intensification.

Une procédure de qualité pour le recueil des greffons est actuellement disponible dans notre établissement et fixe notamment les conditions de mobilisation et de collecte de CSH ainsi que la cible quantitative des greffons. Ce travail ne prétend pas valider cette procédure mais permettra plutôt de poser des questions notamment en termes d'alternatives décisionnelles.

PATIENTS ET METHODES

I- Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique constituée de 188 patients atteints de MM intensifiés entre janvier 2010 et avril 2017 au CHU de Grenoble. Les données ont été collectées à partir de la base "ProMISe", complétée et tenue à jour régulièrement par Laetitia GUIGUET, Technicienne d'Etudes Cliniques, depuis 2010, dont le temps de travail est réparti à 70% pour les greffes de CSH et 30% les greffes d'organes (cœur et poumons). Nous avons débuté notre étude en 2010 pour pouvoir travailler sur des données dont la qualité et la validité sont indiscutables. D'autre part, certaines données, requises pour notre étude et non monitorées dans la base "ProMISe", ont été recueillies directement à partir des dossiers cliniques des patients.

II- Traitement d'induction et mobilisation de CSH

Les patients ont reçu différentes chimiothérapie d'induction en fonction des différentes années, du fait de l'arrivée des différents agents thérapeutiques et des protocoles de recherche clinique disponibles dans notre centre. Les patients ont bénéficié d'un traitement d'induction par soit du bortezomib/dexaméthasone (VD), du bortezomib/lenalidomide/dexaméthasone (VRD), du bortezomib/thalidomide/dexaméthasone (VTD), du bortezomib/ cyclophosphamide/dexaméthasone (VCD), du lenalidomide/cyclophosphamide/dexaméthasone (RCD), ou d'autres chimiothérapies type cyclophosphamide/bortezomib/doxorubicine/dexaméthasone (CPAD), pomalidomide/dexaméthasone (PomDex), lenalidomide/dexaméthasone (RD), vincristine/adriamycine/dexaméthasone (VAD), dexaméthasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatine (DCEP).

La mobilisation a été effectuée soit avec de l'Endoxan® 3g/m² avec ajout de G-CSF (5µg/kg/jour à partir de J2 post Endoxan® jusqu'au recueil de CSH à J11-J12 majoritairement) et donc un recueil en sortie d'aplasie, soit en état hématologique stable avec du G-CSF seul (10µg/kg/jour à partir de J-5 avant le recueil de CSH). La plupart des patients inclus dans les protocoles de recherche clinique sont mobilisés par l'Endoxan® + G-CSF puisque c'est le mode de mobilisation recommandé dans les protocoles sauf pour le protocole MYRE. En effet, les 6 patients inclus dans ce protocole ont tous été mobilisés en état hématologique stable. D'autre part, 6 patients inclus également dans d'autres protocoles de recherche clinique ont également été mobilisés en état hématologique stable, 2 d'entre eux étaient en échec de mobilisation par de l'Endoxan®. Certains patients considérés en échec de mobilisation ont bénéficié d'une dose de plerixafor pour la mobilisation.

Les cytophèreses ont été réalisées selon les habitudes du centre. De 2010 à 2013, les séparateurs de type Spectra® ont été utilisés puis ils ont été changés et le recueil s'est fait avec des séparateurs de type Optia® ou Comtec®, de 2014 à 2017.

III- Conditionnement et prise de greffe

Lors du conditionnement pré-autogreffe, les patients ont reçu du melphalan forte dose (200 mg/m²) pour la plupart, 9 patients ont reçu des doses atténuées de 100 à 140 mg/m² et 1 patient a reçu du bortezomib (1mg/m² à J-6, J-3, J1 et J4 soit une dose totale de 3,75 mg) en plus du melphalan (200 mg/m²).

La réinfusion du greffon de CSH recueilli et congelé au préalable, a eu lieu 48 heures après l'administration du melphalan.

La sortie d'aplasie a été définie selon la définition de l'EBMT soit un nombre de PNN > 0,5 G/L. Nous avons également pris en compte, dans les paramètres de prise de greffe,

un nombre de plaquettes $> 20G/L$ et en phase ascendante plus de 48 heures après la dernière transfusion de produits plaquettaires.

IV- Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel Stata 13 (StataCorp, College Station, Texas).

Nous avons utilisé les paramètres usuels pour décrire les données, effectifs et pourcentage pour les variables qualitatives, moyenne et écart-type ou médiane et IQR (25^{ème} et 75^{ème} percentiles) selon la distribution des données pour les variables continues. Le risque d'erreur de première espèce est le seuil usuel 5%.

Le critère principal était la recherche de facteurs d'échec de sortie d'aplasie ; un échec étant défini par une sortie d'aplasie > 14 jours après l'autogreffe.

Nous avons effectué tout d'abord une analyse univariée, en croisant la variable à expliquer (sortie d'aplasie ≤ 14 jours versus > 14 jours), avec chacune des variables explicatives (âge à la greffe, sexe, type de MM, statut de la maladie, inclusion ou non dans un protocole de recherche clinique, le mode de mobilisation, la richesse du greffon en CD34+/kg avant congélation, la richesse du greffon en CD34+/kg après décongélation soit la quantité de cellules réellement réinfusées au patient, la différence de richesse en CD34+/kg avant et après décongélation, le nombre de PSL transfusés, si le patient avait bénéficié de transfusions de PSL avant l'autogreffe). Nous avons utilisé pour ceci le test du chi2 (si les conditions de validité étaient respectées), sinon le test exact de Fisher.

Nous avons ensuite intégré dans un modèle de régression logistique multivarié, toutes les variables pour lesquelles la p-valeur obtenue en analyse univariée est < 0.20 . Puis nous avons enfin obtenu le modèle final par une méthode pas à pas descendante.

RESULTATS

I- Revue de sortie d'aplasie de la population étudiée entre janvier 2010 et avril 2017

1- Caractéristiques des patients

Nous avons inclus, dans notre étude rétrospective monocentrique, 188 patients atteints de MM qui ont bénéficié d'une intensification thérapeutique entre janvier 2010 et mars 2017 au CHU de Grenoble.

Les caractéristiques de notre population sont présentées dans le Tableau 1.

L'âge des patients est compris entre 34 et 67 ans avec 106 (56%) patients qui ont moins de 60 ans et 82 (44%) ont 60 ans et plus. Dans notre population, les hommes sont plus représentés puisque 115 (61%) patients sont des hommes et 73 (39%) patients sont des femmes. Nous les avons classés selon le type de MM en 5 catégories : MM à IgG (103, 57%), MM à IgA (30, 16%), MM à chaînes légères (41, 22%), leucémies à plasmocytes (5, 3%) et plasmocytomes multiples (3, 2%). Parmi les 188 patients, 6 patients n'ont pas été intégrés dans ces catégories (2 MM à IgD, 1 POEMS, 1 maladie de Randall et 2 MM non sécrétants). Pour la suite des analyses, cette catégorie comporte donc 182 patients et non 188.

Les patients sont répartis en 2 catégories suivant qu'ils sont inclus (55, 29%) ou non (133, 71%) dans un protocole de recherche clinique.

Les patients ont reçu différentes chimiothérapie d'induction en fonction des différentes années, du fait de l'arrivée des différents agents thérapeutiques et des protocoles de recherche clinique disponibles dans notre centre ; 27 (14%) patients ont reçu du bortezomib/dexaméthasone (VD), 14 (8%) patients du bortezomib/lenalidomide/dexaméthasone (VRD), 120 (64%) patients du bortezomib/thalidomide/dexaméthasone (VTD), 8 (4%) patients du bortezomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCD), 4 (2%)

patients du lenalidomide/cyclophosphamide/dexaméthasone (RCD), 15 (8%) patients d'autres chimiothérapies (type CPAD, pomalidomide/dexaméthasone, lenalidomide/dexaméthasone, VAD, DCEP). La majorité des patients, 175 (93%), étaient en première ligne de traitement.

Le statut de la maladie avant l'autogreffe, soit la réponse au traitement d'induction est divisée en 2 groupes : 30 (16%) patients sont en rémission complète (RC) et 158 (84%) en rémission partielle (RP). Les patients en "Very Good Partial Remission" (VGPR) sont inclus dans la catégorie rémission partielle.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients	
Paramètres	Patients N = 188 (100%)
Age	
< 60 ans - nb (%)	106 (56)
≥ 60 ans - nb (%)	82 (44)
Médiane - années	58
Min - max - années	34 - 67
Sexe	
Femme - nb (%)	73 (39)
Homme - nb (%)	115 (61)
Type de MM	
IgG - nb (%)	103 (57)
IgA - nb (%)	30 (16)
Chaînes légères - nb (%)	41 (22)
Leucémies à plasmocytes - nb (%)	5 (3)
Plasmocytomes multiples - nb (%)	3 (2)
Inclusion dans un protocole de recherche clinique	
Oui - nb (%)	55 (29)
Non - nb (%)	133 (71)
Nombres de lignes de chimiothérapie avant autogreffe	
1 ligne de traitement - nb (%)	175 (93)
≥2 lignes de traitement - nb (%)	13 (7)
Type de chimiothérapie d'induction	
VD - nb (%)	27 (14)
VRD - nb (%)	14 (8)
VTD - nb (%)	120 (64)
VCD - nb (%)	8 (4)
RCD - nb (%)	4 (2)
Autres - nb (%)	15 (8)
Réponse au traitement d'induction	
RC - nb (%)	30 (16)
RP (VGRP inclus) - nb (%)	158 (84)

Mode de mobilisation	
Etat stable (G-CSF) - nb (%)	80 (43)
Sortie d'aplasie (Endoxan® + G-CSF) - nb (%)	108 (57)
Richesse du greffon en cellules CD34+ recueillies (avant congélation)	
< 3 - x 10 ⁶ /kg	14 (7)
3-5 - x 10 ⁶ /kg	62 (33)
> 5 - x 10 ⁶ /kg	112 (60)
Médiane - x 10 ⁶ /kg	5,4
Min-max - x 10 ⁶ /kg	1,9 - 23,6
Richesse du greffon en cellules CD34+ réinfusées (après décongélation)	
< 3 - x 10 ⁶ /kg	78 (41)
3-5 - x 10 ⁶ /kg	65 (35)
> 5 - x 10 ⁶ /kg	45 (24)
Médiane - x 10 ⁶ /kg	3,4
Min-max - x 10 ⁶ /kg	0,9 - 15,6
Dose de melphalan utilisée pour le conditionnement	
100 mg/m ² - nb (%)	2 (1)
140 mg/m ² - nb (%)	7 (4)
200 mg/m ² - nb (%)	179 (95)
Nombres d'autogreffe	
1 autogreffe - nb (%)	182 (97)
2 autogreffes - nb (%)	6 (3)
Nombre de produits sanguins labiles (PSL) transfusés	
0 - nb (%)	14 (8)
1 - nb (%)	49 (26)
2-5 - nb (%)	96 (51)
> 5 - nb (%)	29 (15)
Médiane - nb	3
Min-max - nb	0 - 24
Transfusion de PSL avant autogreffe	
Oui - nb (%)	57 (30)
Non - nb (%)	131 (70)
Sortie d'aplasie (PNN > 0,5 G/L)	
≤ 14 jours - nb (%)	117 (63)
> 14 jours - nb (%)	70 (37)
Médiane - jours	14
Min - max - jours	9 - 22
Traitement par G-CSF pendant la phase d'aplasie	
Oui - nb (%)	81 (43)
Non - nb (%)	107 (57)
Prise de greffe (plaquettes > 20 G/L)	
≤ 14 jours - nb (%)	122 (65)
> 14 jours - nb (%)	66 (35)
Médiane - jours	13
Min - max - jours	8 - 36

2- Modes de mobilisation et caractéristiques des greffons

Ces données sont également présentées dans le Tableau 1. Les patients ont bénéficié d'une mobilisation soit par une chimiothérapie forte dose l'Endoxan® (3g/m²) et G-CSF avec un recueil de CSH effectué en sortie d'aplasie autour de J11-J12 post-Endoxan® (108, 57%) soit par du G-CSF seul donc avec un recueil en état stable hématologique à J5 post-G-CSF (80,43%). Dans notre série, 4 patients ont été recueillis en état hématologique stable après échec de mobilisation par Endoxan®, ils ont été classés dans la catégorie "état stable". De plus parmi ces 4 patients, 2 d'entre eux ont bénéficié d'ajout de plerixafor pour le recueil du greffon en état stable. D'autre part, 3 patients ont reçu du plerixafor lors de la mobilisation par Endoxan® pour permettre la constitution d'un greffon. Au total, 5 patients ont bénéficié d'une perfusion de plerixafor pour permettre la constitution d'un greffon. Un patient a un greffon constitué par les 2 modes de mobilisation, puisqu'initialement nous avons recueilli un greffon après mobilisation par de l'Endoxan® mais un complément a été nécessaire avec une mobilisation réalisée en état stable, nous avons décidé de le classer dans la catégorie "état stable".

Dans notre série, la richesse des greffons en cellules CD34+ avant congélation est comprise entre 1,94 x 10⁶ cellules CD34+/kg et 23,625 x 10⁶ cellules CD34+/kg. La médiane est à 5,445 x 10⁶ CD34+/kg. Les patients sont répartis en 3 catégories en fonction de la cellularité des greffons soit 14 (7%) patients ont un greffon contenant moins de 3 x 10⁶ cellules CD34+/kg, 62 (33%) patients ont un greffon contenant entre 3 et 5 x 10⁶ cellules CD34+/kg et 112 patients (60%) ont un greffon riche avec plus de 5 x 10⁶ cellules CD34+/kg.

La richesse des greffons en cellules CD34+ après décongélation, soit la quantité de cellules réellement réinfusées, est comprise entre 0,96 x 10⁶ cellules CD34+/kg et 15,6 x 10⁶

cellules CD34+/kg. La médiane est à $3,37 \times 10^6$ CD34+/kg. Les patients sont également répartis en 3 catégories en fonction de la richesse des greffons soit 78 (41%) patients ont un greffon contenant moins de 3×10^6 cellules CD34+/kg, 65 (35%) patients ont un greffon contenant entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 45 patients (24%) ont un greffon riche avec plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg.

Il existe une perte de cellularité lors de la décongélation inhérente aux techniques employées. La perte est comprise entre 0,08 et $9,94 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. La médiane se situe à $2,195 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. Pour les greffons riches, une perte de plus de 4×10^6 cellules CD34+/kg a un impact péjoratif dans la sortie d'aplasie. Il y a 154 patients (82%) qui ont une perte de moins de 4×10^6 cellules CD34+/kg et donc 34 patients (18%) qui ont une perte égale ou supérieure à 4×10^6 cellules CD34+/kg.

3- Conditionnement, support transfusionnel pendant la phase d'aplasie et prise de greffe

Les résultats sont présentés dans la dernière partie du Tableau 1. Tous les patients ont bénéficié d'un conditionnement par melphalan dont la dose est de $200\text{mg}/\text{m}^2$ pour la plupart des patients (179, 95%), 9 patients ont reçu des doses atténuées de 100 à $140\text{mg}/\text{m}^2$ et 1 patient a reçu du Velcade® 3,75 mg en plus du melphalan, du fait de son inclusion dans un protocole de recherche clinique. Pour 182 (97%) patients, il s'agissait d'une première autogreffe. En effet, 6 patients avaient bénéficié d'une autogreffe au préalable, 1 patient en 2001, 1 patient en 2004, 1 patient en 2007 et 3 patients en 2009. Nous les avons considérés comme des premières autogreffes, du fait du délai important entre les 2 autogreffes (entre 4 et 5 ans environ). Dans notre série, 6 patients ont bénéficié de 2 autogreffes pendant la période

analysée mais nous avons décidé d'étudier uniquement les caractéristiques de la première autogreffe.

Les patients ont bénéficié d'un support transfusionnel pendant la phase d'aplasie post-chimiothérapie forte dose par melphalan. Ils ont reçu entre 0 et 24 PSL dans le mois suivant l'autogreffe, avec une médiane à 3 PSL. Les patients ont été répartis en 4 groupes en fonction de leurs besoins transfusionnels. Dans notre série, 14 patients (8%) n'ont reçu aucune transfusion, 49 patients (26%) ont bénéficié d'une transfusion de 1 PSL (1 MCP ou 1 CPA), 96 patients (51%) ont reçu entre 2 et 5 PSL et 29 patients (15%) ont reçu plus de 5 PSL. D'autre part, 57 patients (30%) avaient été transfusés avant l'intensification thérapeutique.

Concernant la prise de greffe, la majorité des patients (117 ; 63%) sort d'aplasie (PNN > 0.5 G/L) dans un délai \leq 14 jours, la médiane est à 14 jours et la cinétique de sortie d'aplasie est comprise entre 9 et 22 jours. La prise de greffe au niveau plaquettaire (taux de plaquettes > 20 G/L), s'effectue entre 8 et 36 jours avec une médiane à 13 jours. Dans notre série, 122 (65%) patients obtiennent un taux de plaquettes > 20 G/L dans un délai \leq 14 jours. Les résultats sont similaires en termes de prise de greffe des PNN et des plaquettes. Parmi les 117 patients qui sortent rapidement d'aplasie, 64 (55%) patients ont reçu du G-CSF. Au total, 81 patients ont reçu du G-CSF pendant l'aplasie.

II- Variables explicatives de la sortie d'aplasie en analyse univariée

Nous avons retenu comme critère de réussite de sortie d'aplasie un nombre de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) > 500/mm³ (0,5 G/L) dans les 14 jours inclus après autogreffe, comme défini par les critères qualité de JACIE. Un patient est décédé à J10 post autogreffe sans être sorti d'aplasie donc nous avons décidé de l'exclure et d'étudier les 187 patients restants. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Variables explicatives de la sortie d'aplasie en analyse univariée				
Paramètres	Patients N = 187 (100%)	Sortie d'aplasie ≤ 14 jours N = 117 (63%)	Sortie d'aplasie > 14 jours N = 70 (37%)	valeur p
Age				0,188
< 60 ans - nb (%)	106 (57)	62 (59)	44 (41)	
≥ 60 ans - nb (%)	81 (43)	55 (68)	26 (32)	
Sexe				0,471
Femme - nb (%)	73 (39)	48 (66)	25 (34)	
Homme - nb (%)	114 (61)	69 (60)	45 (40)	
Type de Myélome		N = 111 (61%)	N = 70 (39%)	0,627
IgG - nb (%)	103 (55)	59 (57)	44 (43)	
IgA - nb (%)	30 (16)	22 (73)	8 (27)	
Chaînes légères - nb (%)	40 (21)	25 (63)	15 (37)	
Leucémies à plasmocytes - nb (%)	5 (6)	3 (60)	2 (40)	
Plasmocytomes multiples - nb (%)	3 (2)	2 (67)	1 (33)	
Réponse au traitement d'induction				0,751
RC - nb (%)	30 (16)	18 (60)	12 (40)	
RP (VGPR inclus) - nb (%)	157 (84)	99 (63)	58 (37)	
Inclusion dans un protocole de recherche clinique				0,009
Oui - nb (%)	54 (29)	26 (48)	28 (52)	
Non - nb (%)	133 (71)	91 (68)	42 (32)	
Type de mobilisation				0,034
G-CSF - nb (%)	80 (43)	57 (71)	23 (29)	
Endoxan® + G-CSF - nb (%)	107 (57)	60 (56)	47 (44)	
Type de séparateurs utilisés pour les cytaphèreses				0,664
Spectra® (2010 - 2013) - nb (%)	88 (47)	53 (61)	34 (39)	
Optia® / Comtec® (2014 - 2017) - nb (%)	100 (53)	64 (64)	36 (36)	
Richesse du greffon en cellules CD34+ recueillies (avant congélation)				0,909
< 3 - x 10 ⁶ /kg	14 (8)	8 (57)	6 (43)	
3-5 - x 10 ⁶ /kg	62 (33)	39 (63)	23 (37)	
> 5 - x 10 ⁶ /kg	111 (59)	70 (63)	41 (37)	
Richesse du greffon en cellules CD34+ réinfusées (après décongélation)				0,38
< 3 - x 10 ⁶ /kg	78 (42)	50 (64)	28 (36)	
3-5 - x 10 ⁶ /kg	64 (34)	36 (56)	28 (44)	
> 5 - x 10 ⁶ /kg	45 (24)	31 (69)	14 (31)	
Différence de richesse des greffons en cellules CD34+ (avant et après décongélation)				0,014
< 4 x 10 ⁶ /kg	153 (82)	102 (67)	51 (33)	
≥ 4 x 10 ⁶ /kg	34 (18)	15 (44)	19 (56)	
Produits sanguins transfusés				0,76
0 - nb (%)	14 (8)	9 (64)	5 (36)	
1 - nb (%)	48 (26)	29 (60)	19 (40)	
2-5 - nb (%)	96 (51)	63 (66)	33 (34)	
> 5 - nb (%)	29 (15)	16 (55)	13 (45)	
Transfusion avant autogreffe				0,585
Oui - nb (%)	57 (30)	34 (60)	23 (40)	
Non - nb (%)	130 (70)	83 (64)	47 (36)	

Comme mentionné précédemment, les patients sortent d'aplasie entre 9 et 22 jours, la médiane étant à 14 jours. Parmi notre population, 117 patients (63%) sont sortis d'aplasie dans les 14 jours inclus et 70 (37%) après 14 jours. L'âge à la greffe, le sexe, le type de MM et le statut de la maladie avant l'autogreffe n'influencent pas la sortie d'aplasie.

Parmi les 117 patients qui sortent d'aplasie dans les 14 jours inclus, 91 (68%, $p=0,009$) ne sont pas inclus dans un protocole de recherche clinique. Le mode de mobilisation a également un impact significatif sur la sortie d'aplasie. Les patients recueillis en état hématologique stable sortent plus vite d'aplasie soit 57 (71%) patients contre 23 (29%) considérés en échec ($p=0,034$). Cette différence n'est pas observée lorsque les patients ont bénéficié d'une mobilisation par une chimiothérapie de type Endoxan®, 60 (56%) patients sortent d'aplasie dans les 14 jours inclus et 47 (44%) patients après 14 jours. Ces 2 variables explicatives (patients "hors protocole" de recherche clinique ($p=0,009$) et la mobilisation en état hématologique stable ($p=0,034$)) sont significatives et sont des facteurs de bon pronostic pour une sortie précoce d'aplasie. Les patients "hors protocole" de recherche clinique sont mobilisés en état hématologique stable pour leur majorité.

Le parc des séparateurs utilisés pour le recueil des greffons a été changé lors de notre étude. De 2010 à 2013, les séparateurs de type Spectra® ont été utilisés pour la réalisation des cytophères puis ils ont été remplacés et le recueil de CSH s'est fait avec des séparateurs de type Optia® ou Comtec®, de 2014 à 2017. Le changement de séparateurs n'a pas eu d'effet sur le délai de sortie d'aplasie.

Dans notre cohorte, la richesse du greffon en cellules CD34+ avant congélation ou après décongélation n'a pas d'influence sur la sortie d'aplasie. En effet, parmi les 117 patients en sortie d'aplasie précoce, avant congélation, 57% des patients avaient un greffon inférieur à 3×10^6 cellules CD34+/kg, 63% entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 63% plus de 5×10^6

cellules CD34+/kg. Après décongélation, la répartition est la suivante : 64% patients avaient un greffon inférieur à 3×10^6 cellules CD34+/kg, 56% entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 69% plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg.

Par contre, pour les greffons riches en cellules CD34+, lorsque la perte de cellules CD34+ lors de la décongélation est inférieure à 4×10^6 cellules CD34+/kg, les patients sortent plus vite d'aplasie de manière significative, 102 (67%) patients versus 51 (33%) patients ($p=0,014$).

Parmi les 117 patients, 83 (64%) patients n'avaient pas été transfusés avant l'autogreffe. Le fait d'avoir été transfusé avant l'autogreffe n'influence pas la sortie d'aplasie ($P=0,585$). D'autre part, parmi les 117 patients qui sortent d'aplasie précocement, 64 (55%) patients ont reçu du G-CSF pendant la phase d'aplasie.

Concernant les produits transfusés : la médiane des produits transfusés est à 3 avec une répartition allant de 0 à 24 PSL. 14 (7%) patients n'ont pas été transfusés, 49 (26%) ont reçu 1 MCP ou CPA, 96 (51%) entre 2 et 5 et 29 (16%) patients ont reçu plus de 5 PSL. Parmi les 117 patients sortis rapidement d'aplasie, 83 patients n'avaient pas été transfusés avant l'autogreffe. Cependant, ni les besoins transfusionnels en PSL ni le fait d'avoir bénéficié de transfusions avant l'autogreffe n'influencent la sortie d'aplasie.

III- Variables explicatives de la sortie d'aplasie en analyse multivariée

Nous avons intégré dans le modèle de régression logistique toutes les variables pour lesquelles $p < 0.20$ en analyse univariée (recherche des facteurs d'échec, c'est-à-dire de sortie d'aplasie > 14 jours).

Nous avons obtenu le modèle suivant :

Number of obs = 181

	>14	Odds Ratio	P> z	[95% Conf. Interval]	
âge >=60		.7212235	0.322	.3776133	1.377503
IgA		.5708437	0.228	.2293102	1.421055
protocole		1.872651	0.074	.9408237	3.727394
stable		.650619	0.207	.3336091	1.268865
diff cd34 >=4		2.57821	0.020	1.164028	5.710489
_cons		.6405801	0.130	.3596373	1.140991

Par une méthode pas à pas descendante, nous avons supprimé au fur et à mesure du modèle les variables les moins significatives, pour obtenir le modèle final suivant :

Number of obs = 187

	>14	Odds Ratio	P> z	[95% Conf. Interval]	
protocole		2.329355	0.012	1.20663	4.496732
diff cd34 >=4		2.527971	0.018	1.170482	5.459833
_cons		.3860825	0.000	.2577802	.5782434

Au final, un patient a 2,3 fois plus de risque d'échec de sortie d'aplasie (sortie d'aplasie > 14 jours) s'il est inclus dans un protocole de recherche clinique.

De même, un patient a 2,5 fois plus de risque d'échec de sortie d'aplasie lorsque, pour un greffon riche, la différence de richesse de cellules CD34+ avant congélation et après décongélation est $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34+/kg.

IV- Variables explicatives impactant la richesse du greffon avant congélation en analyse univariée

Avant congélation, 14 (7%) patients avaient un greffon inférieur à 3×10^6 cellules CD34+/kg, 62 (33%) patients entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 112 (60%) patients plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg. L'âge à la greffe, le sexe, le type de MM, le statut de la maladie, l'inclusion ou non dans un protocole de recherche clinique, le type de mobilisation ou le statut transfusionnel du patient avant autogreffe n'ont pas d'impact significatif sur la richesse du greffon. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Variables explicatives pouvant impacter la richesse du greffon avant congélation					
Paramètres	Patients N = 188 (100)	Richesse du greffon en cellules CD34+ recueillies (avant congélation)			valeur p
		< 3×10^6 /kg N=14 (7)	3 -5 - $\times 10^6$ /kg N= 62 (33)	> 5×10^6 /kg N= 112 (60)	
Age					0,558
< 60 ans - nb (%)	106 (56)	6 (6)	35 (33)	65 (61)	
≥ 60 ans - nb (%)	82 (44)	8 (10)	27 (33)	47 (57)	
Sexe					0,082
Femme - nb (%)	73 (39)	4 (5)	31(43)	38 (52)	
Homme - nb (%)	115 (61)	10 (9)	31 (27)	74 (64)	
Type de MM					0,463
IgG - nb (%)	103 (57)	6 (6)	31 (30)	66 (64)	
IgA - nb (%)	30 (16)	3 (10)	8 (27)	19 (63)	
Chaînes légères - nb (%)	41 (22)	5 (12)	16 (39)	20 (49)	
Leucémies à plasmocytes - nb (%)	5 (3)	0 (0)	3 (60)	2 (40)	
Plasmocytomes multiples - nb (%)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	
Réponse					0,213
RC - nb (%)	30 (16)	1 (3)	14 (47)	15 (50)	
RP (VGPR inclus) - nb (%)	158 (84)	13 (8)	48 (30)	97 (62)	
Inclusion dans un protocole					0,719
Oui - nb (%)	55 (29)	3 (5)	17 (31)	35 (64)	
Non - nb (%)	133 (71)	11 (8)	45 (34)	77 (58)	
Mode de mobilisation					0,688
G-CSF - nb (%)	80 (43)	7 (9)	28 (35)	45 (56)	
Endoxan® + G-CSF - nb (%)	108 (57)	7 (7)	34 (31)	67 (62)	
Produits sanguins transfusés					0,006
0 - nb (%)	14 (8)	0 (0)	1 (7)	13 (93)	
1 - nb (%)	49 (26)	4 (8)	12 (24)	33 (68)	
2-5 - nb (%)	96 (51)	5 (5)	35 (37)	56 (58)	
> 5 - nb (%)	29 (15)	5 (17)	14 (48)	10 (35)	
Transfusion avant autogreffe					0,594
Oui - nb (%)	57 (30)	5 (9)	21 (37)	31 (54)	
Non - nb (%)	131 (70)	9 (7)	41 (31)	81 (62)	

Parmi les patients non transfusés, 93% avaient un greffon contenant plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg et parmi les patients ayant reçu 1 PSL (MCP ou CPA), 67% avaient également un greffon supérieur à 5×10^6 cellules CD34+/kg. La richesse du greffon avant congélation supérieure à 5×10^6 cellules CD34+/kg présente donc un avantage significatif en termes de besoins transfusionnels ($p=0,006$).

V- Variables explicatives impactant la richesse du greffon après décongélation en analyse univariée

Après décongélation, 78 (41%) patients avaient un greffon inférieur à 3×10^6 cellules CD34+/kg, 65 (35%) patients entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 45 (24%) patients plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg. L'âge à la greffe, le sexe, le type de MM, le statut de la maladie, l'inclusion ou non dans un protocole de recherche clinique ou le statut transfusionnel du patient avant autogreffe n'ont pas d'impact significatif sur la richesse du greffon. Résultats présentés dans le Tableau 4.

Le mode de mobilisation a un impact significatif sur la richesse du greffon après décongélation. En effet, après décongélation, 51% des greffons, obtenus par une mobilisation en état hématologique stable, ont une cellularité inférieure à 3×10^6 cellules CD34+/kg et 11% contiennent plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg ($p=0,002$). Cet effet n'est pas retrouvé avec la mobilisation par Endoxan®, 34% des greffons ont une cellularité inférieure à 3×10^6 cellules CD34+/kg et 33% contiennent plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg.

Parmi les patients transfusés avec plus de 5 PSL, 72% avaient un greffon de moins de 3×10^6 cellules CD34+/kg. La richesse du greffon après décongélation est inférieure à 3×10^6 cellules CD34+/kg présente donc un désavantage significatif en terme de besoin transfusionnel ($p=0,003$).

Tableau 4 : Variables explicatives pouvant impacter la richesse du greffon après décongélation					
Paramètres	Patients N = 188 (100)	Richesse du greffon en cellules CD34+ réinfusées (après décongélation)			valeur p
		< 3 x 10 ⁶ /kg N= 78 (41)	3-5 x 10 ⁶ /kg N= 65 (35)	> 5 x 10 ⁶ /kg N= 45 (24)	
Age					0,458
< 60 ans - nb (%)	106 (56)	40 (38)	40 (38)	26 (24)	
≥ 60 ans - nb (%)	82 (44)	38 (46)	25 (30)	19 (24)	
Sexe					0,209
Femme - nb (%)	73 (39)	36 (49)	21(29)	16 (22)	
Homme - nb (%)	115 (61)	42 (37)	44 (38)	29 (25)	
Type de MM					0,064
IgG - nb (%)	103 (57)	35 (34)	40 (39)	28 (27)	
IgA - nb (%)	30 (16)	15 (50)	8 (27)	7 (23)	
Chaînes légères - nb (%)	41 (22)	21 (51)	15 (37)	5 (12)	
Leucémies à plasmocytes - nb (%)	5 (3)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	
Plasmocytomes multiples - nb (%)	3 (2)	0	0	3 (100)	
Autres - nb (%)	6				
Réponse					0,529
RC - nb (%)	30 (16)	15 (50)	8 (27)	7 (23)	
RP (VGPR inclus) - nb (%)	158 (84)	63 (40)	57 (36)	38 (24)	
Inclusion dans un protocole					0,273
Oui - nb (%)	55 (29)	18 (33)	21 (38)	16 (29)	
Non - nb (%)	133 (71)	60 (45)	44 (33)	29 (22)	
Mode de mobilisation					0,002
G-CSF - nb (%)	80 (43)	41 (51)	30 (38)	9 (11)	
Endoxan® + G-CSF - nb (%)	108 (57)	37 (34)	35 (33)	36 (33)	
Produits sanguins transfusés					0,003
0 - nb (%)	14 (8)	1 (7)	7 (50)	6 (43)	
1 - nb (%)	49 (26)	19 (39)	19 (39)	11 (22)	
2-5 - nb (%)	96 (51)	37 (38)	35 (37)	24 (25)	
> 5 - nb (%)	29 (15)	21 (72)	4 (14)	4 (14)	
Transfusion avant autogreffe					0,088
Oui - nb (%)	57 (30)	30 (53)	14 (24)	13 (23)	
Non - nb (%)	131 (70)	48 (37)	51 (39)	32 (24)	

VI- Caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un support transfusionnel de plus de 5 PSL

Les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un support transfusionnel de plus de 5 PSL sont présentées dans le Tableau 5. La majorité d'entre eux ont 60 ans et plus (55%) et

sont des hommes (62%). Ils ont un MM à IgG (44%), un MM à IgA (21%) ou un MM à chaînes légères (24%). La majorité d'entre eux ne sont pas inclus dans un protocole de recherche clinique (59%) et ont été mobilisés par G-CSF seul (45%). La majorité (55%) a reçu un traitement d'induction par du VTD et 93% des patients sont en première ligne de traitement. Ils étaient en réponse partielle à 86%.

Concernant la richesse des greffons avant congélation, 5 (18%) patients avaient un greffon inférieur à 3×10^6 cellules CD34+/kg, 14 (48%) patients entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 10 (34%) patients plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg.

Après décongélation, 21 (72%) patients avaient un greffon inférieur à 3×10^6 cellules CD34+/kg, 4 (14%) patients entre 3 et 5×10^6 cellules CD34+/kg et 4 (14%) patients plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg.

Pour le conditionnement, 90% des patients ont reçu la dose standard de melphalan (200 mg/m^2). 55% d'entre eux sont sortis d'aplasie précocement et 52% ont reçu un traitement par G-CSF pendant la phase d'aplasie. Une forte majorité de ces patients a eu une prise de greffe plaquettaire > à 14 jours (79%).

Ces patients ont reçu entre 1 et 16 CPA ou MCP avec une médiane à 4. Tous les patients ont été transfusés en plaquettes, 1 seul a reçu 1 CPA ou MCP, 76% des patients ont reçu entre 2 et 5 produits plaquettaires et 21% ont reçu plus de 5 produits.

Ces patients ont reçu entre 0 et 8 CGR avec une médiane à 4. Un seul patient n'a pas été transfusé en CGR. 27% ont reçu 2 CGR, 45% ont reçu entre 3 et 4 CGR et 25% ont reçu 6 CGR ou plus. La majorité des patients (59%) avait été transfusée avant l'autogreffe.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients transfusés avec plus de 5 PSL	
Paramètres	Patients N = 29 (100%)
Age	
< 60 ans - nb (%)	13 (45)
≥ 60 ans - nb (%)	16 (55)
Sexe	
Femme - nb (%)	11 (38)
Homme - nb (%)	18 (62)
Type de MM	
IgG - nb (%)	13 (45)
IgA - nb (%)	6 (21)
Chaînes légères - nb (%)	7 (24)
Leucémies à plasmocytes - nb (%)	1 (3)
Plasmocytomes multiples - nb (%)	0 (0)
Autres - nb (%)	2 (7)
Inclusion dans un protocole de recherche clinique	
Oui - nb (%)	12 (31)
Non - nb (%)	17 (59)
Nombres de lignes de chimiothérapie avant autogreffe	
1 ligne de traitement - nb (%)	27 (93)
≥2 lignes de traitement - nb (%)	2 (7)
Type de chimiothérapie d'induction	
VD - nb (%)	4 (14)
VRD - nb (%)	4 (14)
VTD - nb (%)	16 (55)
VCD - nb (%)	3 (10)
RCD - nb (%)	0 (0)
autres - nb (%)	2 (7)
Réponse au traitement d'induction	
RC - nb (%)	4 (14)
RP (VGPR inclus) - nb (%)	25 (86)
Mode de mobilisation	
G-CSF - nb (%)	13 (45)
Endoxan® + G-CSF - nb (%)	16 (55)
Richesse du greffon en cellules CD34+ recueillies (avant congélation)	
< 3 - x 10 ⁶ /kg	5 (18)
3-5 - x 10 ⁶ /kg	14 (48)
> 5 - x 10 ⁶ /kg	10 (34)
Richesse du greffon en cellules CD34+ réinfusées (après décongélation)	
< 3 - x 10 ⁶ /kg	21 (72)
3-5 - x 10 ⁶ /kg	4 (14)
> 5 - x 10 ⁶ /kg	4 (14)

Dose de melphalan utilisée pour le conditionnement	
100 mg/m ² - nb (%)	1 (3)
140 mg/m ² - nb (%)	2 (7)
200 mg/m ² - nb (%)	26 (90)
Nombres d'autogreffe	
1 autogreffe - nb (%)	27 (93)
2 autogreffes - nb (%)	2 (7)
Transfusion de PSL avant autogreffe	
Oui - nb (%)	17 (59)
Non - nb (%)	12 (41)
Sortie d'aplasie (PNN > 0,5 G/L)	
≤ 14 jours - nb (%)	16 (55)
> 14 jours - nb (%)	13 (45)
Traitement par G-CSF pendant la phase d'aplasie	
Oui - nb (%)	15 (52)
Non - nb (%)	14 (48)
Prise de greffe (plaquettes > 20 G/L)	
≤ 14 jours - nb (%)	6 (21)
> 14 jours - nb (%)	23 (79)
Produits sanguins transfusés (CPA/MCP)	
0 - nb (%)	0 (0)
1 - nb (%)	1 (3)
2-5 - nb (%)	22 (76)
> 5 - nb (%)	6 (21)
Médiane - nb	4
Min - max - nb	1 - 16
Produits sanguins transfusés (CGR)	
0 - nb (%)	1 (3)
2 - nb (%)	8 (27)
3 - 4 - nb (%)	13 (45)
≥ 6 - nb (%)	7 (25)
Médiane - nb	4
Min - max - nb	0 - 8

DISCUSSION

Le choix des traitements pour les patients atteints de MM dépend de l'âge, de l'état général, des comorbidités, de l'agressivité de la maladie et des facteurs pronostics (Palumbo et Anderson, 2011)². Les patients nouvellement diagnostiqués sont séparés en 2 groupes définis par l'âge et le type de traitement souhaité. Les patients jeunes reçoivent généralement un traitement d'induction puis un traitement de consolidation par chimiothérapie forte dose puis autogreffe de CSH. Les patients plus âgés ou ne pouvant supporter un tel traitement bénéficient quant à eux de traitements qui associent des combinaisons de plusieurs médicaments.

Les taux de réponse aux traitements d'induction ont significativement augmenté depuis l'arrivée et la combinaison de plusieurs agents. Tout d'abord, la chimiothérapie par VD avait montré une supériorité par rapport au VAD et était devenue le traitement de référence avant l'autogreffe (Harousseau et coll., 2010c)³. Puis il y a eu ajout de nouveaux agents pour former des trithérapies, en conservant le schéma VD comme base et en ajoutant soit la thalidomide (VTD), la doxorubicine (DVD ou PAD), le lenalidomide (RVD), ou le cyclophosphamide (VCD), ce qui a conduit à des taux de réponse encore meilleurs lors des essais de phase II. Trois études prospectives ont montré la supériorité du VTD par rapport au couple VD (Harousseau et coll., 2010b ; Moreau et coll., 2011b ; Rosiñol et coll., 2012)^{4,5,6}. De plus, les chimiothérapies d'induction basées sur le bortezomib (Velcade®) ont aussi montré une amélioration significative de la réponse, de la survie sans progression et de la survie globale, comparées aux traitements sans Velcade® et sont dans l'ensemble bien tolérées, excepté un taux supérieur de neuropathie périphérique (Sonneveld et coll., 2013)⁷. Depuis plusieurs années, pour les patients nouvellement diagnostiqués pour un MM, la chimiothérapie par VTD est considérée comme un standard avant l'autogreffe (Moreau et coll., 2013 ; Engelhardt et coll., 2014)^{8,9}.

De plus, dans une étude rétrospective comparant une induction par VTD suivie par une autogreffe versus induction par VTD, autogreffe et consolidation par 2 cures de VTD, l'IFM a montré que la consolidation par 2 cycles de VTD améliore le taux de réponse et la survie sans progression (Leleu et coll. 2013)¹⁰.

Donc, les recommandations actuelles de l'IFM pour le traitement en première ligne du MM chez les patients symptomatiques éligibles à une thérapie intensive sont un traitement d'induction par 4 cycles de VTD, une autogreffe de CSH avec un conditionnement par melphalan forte dose (200 mg/m²), puis une consolidation par 2 cycles de VTD.

I- Avantage de la mobilisation en état hématologique stable pour les patients non inclus dans un protocole de recherche clinique

L'intensification thérapeutique pour les patients atteints de MM est devenue une référence, au début des années 1980, car elle a permis à de nombreux patients d'obtenir une rémission complète (McElwain et coll., 1983)¹¹. Les risques en termes de morbidité et mortalité associés à un tel traitement ont pu être réduits par la combinaison avec une autogreffe de CSH. Dans les premières études, la moelle osseuse était la source des CSH puis les cellules souches périphériques ont été utilisées en routine (Child et coll., 2003)¹². L'autogreffe est maintenant un standard pour obtenir la meilleure réponse avant la réalisation d'une consolidation.

Après le traitement d'induction, les CSH sont recueillies par cytophérèse après mobilisation dans le sang avec du G-CSF seul ou en association avec du cyclophosphamide (Endoxan®) forte dose (Bensinger et coll., 2009 ; Mohty et Harousseau, 2014 ; Mohty et coll., 2014)^{13,14,15} et dans certaines conditions avec du plerixafor (Mozobil®) (Giralt et coll., 2009)¹⁶. En 2008, le plerixafor, un nouvel inhibiteur du chemokine-receptor-4 a été montré

comme efficace pour la mobilisation des CSH en combinaison avec du G-CSF seul ou avec chimiothérapie + G-CSF chez les patients en échec de mobilisation (Calandra et coll., 2008 ; DiPersio et coll., 2009 ; DiPersio et coll., 2009 ; D'Addio et coll., 2011)^{17,18,19,20}.

Dans notre étude, les patients ont bénéficié d'une mobilisation soit par une chimiothérapie forte dose l'Endoxan® (3g/m²) et G-CSF avec un recueil de CSH effectué en sortie d'aplasie autour de J11-J12 post-Endoxan® (108, 57%) soit par du G-CSF seul donc avec un recueil en état stable hématologique à J5 post-G-CSF (80,43%). Dans notre série, 4 patients ont été recueillis en état hématologique stable après échec de mobilisation par Endoxan®. De plus parmi ces 4 patients, 2 d'entre eux ont bénéficié d'ajout de plerixafor pour le recueil du greffon en état stable. D'autre part, 3 patients ont reçu du plerixafor lors de la mobilisation par Endoxan® pour permettre la constitution d'un greffon. Au total, 5 patients ont reçu du plerixafor pour la constitution d'un greffon, cela représente 3% des patients. Dans les études, 5% à 40% des patients échouent à mobiliser suffisamment de cellules CD34+ et ne sont donc pas éligibles à l'autogreffe ou bien reçoivent une dose de CSH sous-optimale (Pusic et coll., 2008 ; Jantunen et coll., 2012)^{21,22}. Le plerixafor a été montré comme efficace pour la mobilisation des CSH en combinaison avec du G-CSF seul ou avec chimiothérapie + G-CSF chez les patients en échec de mobilisation mais des études plus récentes ont montré que le plerixafor est aussi efficace si on l'utilise "just-in-time" en stratégie préemptive pour éviter les échecs de mobilisation chez les patients mauvais mobilisateurs (Chabannon et coll., 2015 ; Cheng et coll., 2015 ; Sanchez-Ortega et coll., 2015)^{23,24,25}. Plus récemment, Worel et coll. (2017)²⁶ ont montré que le plerixafor augmente de 3,9 fois le nombre de cellules CD34+ recueillies et permet à 97% des patients d'atteindre un seuil d'au moins 3 x 10⁶ CD34+ cellules/kg. Il faudra probablement revoir la place du plerixafor dans nos modalités de

mobilisation et l'intégrer de manière plus précoce pour certains patients chez lesquels nous pouvons craindre des difficultés de mobilisation.

Parmi les 117 patients qui sortent d'aplasie dans les 14 jours inclus, 91 (68%, $p=0,009$) ne sont pas inclus dans un protocole de recherche clinique et pour la plupart sont mobilisés en état hématologique stable. De plus, nous avons montré que les patients recueillis en état hématologique stable sortent plus vite d'aplasie soit 57 (71%) patients contre 23 (29%) considérés en échec ($p=0,034$). Cette différence n'est pas observée lorsque les patients ont bénéficié d'une mobilisation par une chimiothérapie de type Endoxan®, 60 (56%) patients sortent d'aplasie dans les 14 jours inclus et 47 (44%) patients après 14 jours. Ces 2 variables explicatives (patients "hors protocole" de recherche clinique ($p=0,009$) et la mobilisation en état hématologique stable ($p=0,034$)) sont significatives en analyse univariée et sont des facteurs de bon pronostic pour une sortie précoce d'aplasie.

Plusieurs études publiées récemment sont également en faveur de ce mode de mobilisation. Par exemple, Uy et coll. (2015)²⁷ ont comparé les stratégies de mobilisation dans une étude rétrospective comprenant 968 patients atteints de MM ayant bénéficié d'une autogreffe entre 2007 et 2012. La cinétique de la sortie d'aplasie était similaire dans les 2 groupes alors que la prise de greffe en terme de plaquettes était légèrement plus rapide dans le groupe Endoxan® + G-CSF. La survie sans progression (43% dans le groupe G-CSF et 40% dans le groupe Endoxan® + G-CSF) et la survie globale ajustée à 3 ans (82% dans le groupe G-CSF et 80% dans le groupe Endoxan® + G-CSF) ou à 5 ans (62% dans le groupe G-CSF et 60% dans le groupe Endoxan® + G-CSF) étaient similaires dans les 2 groupes. Ils ont donc conclu que les patients bénéficiant d'une autogreffe avaient les mêmes chances quel que soit le mode de mobilisation et n'ont pas trouvé de preuve pour l'ajout d'une chimiothérapie de mobilisation pour le contrôle de la maladie.

Benyamini et coll. (2017)²⁸ ont publié une étude rétrospective qui avait pour but de comparer l'efficacité de 2 modes de mobilisation (G-CSF seul ou Endoxan® forte dose + G-CSF) chez des patients atteints de MM, après le même traitement d'induction par VCD. Les données de 92 patients ont été analysées, 56 (61%) patients ont été mobilisés avec Endoxan® + G-CSF et 36 (39%) patients avec G-CSF seul. La mobilisation par Endoxan® + G-CSF a permis de recueillir un taux de cellules CD34+ plus important (15.9 vs $8.1 \times 10^6/\text{kg}$, $p = 0.001$) avec moins de séances de cytophèreses. Cependant, alors qu'aucun effet indésirable n'a été observé dans le groupe G-CSF seul, 9 patients (16%) ayant reçu de l'Endoxan® + G-CSF ont été hospitalisés pour la prise en charge d'une neutropénie fébrile. D'autre part, bien qu'un plus grand nombre de cellules CD34+ ait été transplanté chez les patients mobilisés par Endoxan® + G-CSF, la prise de greffe en termes de PNN et de plaquettes et la durée d'hospitalisation étaient similaires dans les 2 groupes. Benyamini et coll. (2017)²⁸ concluent donc que le G-CSF seul a permis de recueillir un nombre suffisant de CSH sans exposer les patients à des toxicités surajoutées.

D'autre part, le mode de mobilisation pourrait avoir un impact sur la composition des greffons et donc sur la reconstitution immunologique post-greffe. Varmavuo et coll. (2013)²⁹ ont également analysé de manière rétrospective la composition des greffons collectés chez 21 patients atteints de MM. Ils ont analysé les populations de cellules CD34+ et de lymphocytes des greffons cryoconservés collectés le lendemain de l'injection de plerixafor chez 9 patients de MM mobilisés soit avec du G-CSF ($n=4$) soit avec Endoxan® + G-CSF ($n=5$). Ils ont utilisé comme contrôle les greffons de 12 patients atteints de MM mobilisés avec Endoxan® faible dose + G-CSF. La proportion des cellules les plus primitives (CD34+CD133+CD38-) parmi les cellules totales CD34+ du greffon est plus élevée chez les patients traités par plerixafor mais il n'y a pas de différence significative sur le nombre total de ces cellules. Le nombre de lymphocytes B CD19+ et de cellules NK est plus élevé chez les patients collectés

après mobilisation par G-CSF + plerixafor en comparaison avec les patients mobilisés par Endoxan® + G-CSF. L'explication la plus probable pourrait être que l'utilisation de l'Endoxan® pour la mobilisation détruirait les lymphocytes B et les cellules NK. Le timing de la prise de greffe est comparable dans les différents groupes après melphalan forte-dose. En conclusion, le plerixafor semble avoir un effet sur la composition des greffons des patients atteints de MM mais pas d'impact sur la prise de greffe.

Valtola et coll. (2016)³⁰ ont inclus 38 patients atteints de MM dans une étude dans laquelle les patients sont randomisés selon le mode de mobilisation soit Endoxan® faible dose + G-CSF (Bras A) soit G-CSF seul (Bras B). Ils ont reçu au préalable 3 cycles de chimiothérapie par VRD comme traitement d'induction. Une analyse des populations lymphocytaires a été réalisée par cytométrie de flux dans les greffons après cryoconservation. La récupération hématologique et immunitaire a été évaluées jusqu'à 12 mois post-greffe. La composition des greffons du Bras A sont plus riches en cellules CD34+ mais dans le Bras B il y a une proportion plus importante de cellules CD34+CD38- et un plus grand nombre de lymphocytes B et T et de cellules NK. La prise de greffe est comparable dans les 2 bras mais le taux de lymphocytes à J15 post-greffe est plus important dans le Bras B ($0.8 \times 10^9/L$ vs. $0.5 \times 10^9/L$, $p = 0.033$). A 3 et 6 mois post-greffe, le nombre total de cellules NK est plus élevé chez les patients mobilisés par G-CSF seul. Il n'y avait pas de différence en terme de survie sans progression dans les 2 bras. Valtola et coll. (2016)³⁰ ont conclu que la mobilisation par Endoxan® + G-GSF permet un rendement plus important en cellules CD34+ mais semble diminuer le taux de lymphocytes et de cellules NK présents dans les greffons et retarde la récupération immunitaire post-greffe à long terme, pas d'impact dans le mois qui suit l'autogreffe. Donc la mobilisation par G-CSF seul pourrait être préférable.

Au vu de nos résultats et des données de la littérature, pour les patients traités hors protocole de recherche, nous proposons de réaliser le recueil en état hématologique stable avec mobilisation par G-CSF seul.

II- Définition d'un seuil minimum de richesse des greffons en cellules CD34+, avant et après congélation, pour diminuer les besoins transfusionnels

La règle actuellement est que le nombre minimum de cellules CD34+ nécessaires pour une autogreffe est de $2,5 \times 10^6$ cellules / kg avec un objectif optimal fixé à 5×10^6 cellules/kg. Dans notre étude, nous avons montré lors de l'analyse univariée, que parmi les patients non transfusés, 93% avaient un greffon de plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg avant congélation et parmi ceux qui ont reçu 1 PSL, 67% avaient également un greffon de cellularité supérieure à 5×10^6 cellules CD34+/kg ($p=0,006$). Parmi les patients transfusés avec plus de 5 PSL, 72% avaient un greffon de moins de 3×10^6 cellules CD34+/kg après décongélation ($p=0,003$). Donc il semblerait que la richesse du greffon permette de réduire le nombre de PSL transfusés lors du premier mois après autogreffe. Obtenir un greffon avec une cellularité strictement supérieure à 5×10^6 cellules CD34+/kg initialement permet de réduire les besoins transfusionnels et a donc un bénéfice économique ainsi qu'en terme de réduction du risque d'exposition à une transfusion de PSL. Au total, 14 patients (7%) parmi les 188 n'ont reçu aucun PSL et 49 (26%) patients ont reçu 1 concentré de plaquettes. Il faudrait également discuter des modalités de la politique transfusionnelle au sein des services d'hématologie car probablement que ces patients ne nécessitaient pas cliniquement une transfusion de plaquettes mais qu'il s'agit plutôt d'une habitude de prescription, basée sur la définition d'un seuil de plaquettes $< 20G/L$. Les recommandations dans notre centre pourraient être de ne pas prescrire de transfusion de PSL de manière systématique si le taux

de plaquettes < 20G/L mais plutôt basé sur l'évaluation clinique du risque hémorragique ou sur un seuil de plaquettes < 10G/L (Zhao et coll., 2017)³¹. D'autre part, une forte majorité des patients (79%) ayant eu besoin d'un support transfusionnel > 5 PSL pendant la phase d'aplasie, ont eu une prise de greffe plaquettaire > à 14 jours.

Nos résultats sont concordants avec ceux publiés dans la littérature. En effet, plusieurs études ont montré que plus le nombre de cellules CD34+ comptabilisées avant congélation, est important, plus la prise de greffe est rapide, notamment en terme de plaquettes. Cependant, aucune étude ne se base sur la richesse des greffons après décongélation. La richesse des greffons est aussi corrélée avec une survie plus longue et une réduction des coûts de santé (Kiss et coll., 1997 ; Siena et coll., 2000 ; Duggan et coll., 2000)^{32,33,34}. Plus précisément, Duggan et coll. (2000)³⁴ ont montré que lors d'une mobilisation par chimiothérapie et G-CSF, la richesse en cellules CD34+ du greffon (1-5, 5-10, 10-16 et > 16 x 10⁶ cellules/ kg) est significativement et inversement corrélée avec le pourcentage de patients ayant une régénération plus lente en PNN et en plaquettes (pas en hématies). Sola et coll. (1999)³⁵ avaient aussi montré une corrélation inverse entre le nombre de cellules CD34+ mobilisées par Endoxan® + G-CSF et les besoins transfusionnels des patients en concentrés de plaquettes. Stiff et coll. (2011)³⁶ ont étudié l'impact des taux de CD34+ sur la reconstitution hématopoïétique après autogreffe chez 438 patients atteints de lymphome non Hodgkinien (LNH) ou de MM, en utilisant les données de 2 études cliniques multicentriques de phase 3 qui comparent le plerixafor + G-CSF versus placebo + G-CSF comme mode de mobilisation de CSH. Le délai de prise de greffe et la proportion de patients qui récupèrent une hématopoïèse normale sont analysés selon les 3 taux de cellules CD34+ : 2-4 x 10⁶ cellules/kg, 4-6 x 10⁶ cellules/kg et > 6 x 10⁶ cellules/kg. La prise de greffe en termes de PNN et en plaquettes est similaire quelle que soit le taux de cellules CD34+. Une corrélation significative est observée entre le taux de cellules CD34+ et la proportion de patients qui

atteint un taux de plaquettes $> 150 \times 10^9/L$ à J100 ($P < 0.001$), à 6 mois ($P = 0.026$), et à 12 mois ($P = 0.020$) chez les patients atteints de LNH, et à J100 chez les patients atteints de MM ($P = 0.004$). Une corrélation a aussi été observée entre le taux de cellules transplantées et la proportion de patients avec un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ à J100 ($P < 0.001$) et à 6 mois ($P = 0.023$) chez les patients atteints de LNH. Un taux plus élevé de cellules CD34+ est associé avec un pourcentage de patients atteints de LNH nécessitant moins de transfusions de CGR ($P = 0.006$). Ces analyses confirment les données précédentes que le taux de cellules CD34+ transplantées est associé avec une meilleure récupération à long terme du taux de plaquettes post-autogreffe.

En conclusion, la richesse du greffon avant congélation $> 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg présente donc un avantage significatif en termes de besoins transfusionnels ($p = 0,006$). De même, un greffon après décongélation $< 3 \times 10^6$ cellules CD34+/kg présente donc un désavantage significatif en termes de besoins transfusionnels ($p = 0,003$). Au vu de nos résultats, nous proposons donc de fixer l'objectif minimal de cellularité des greffons $> 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg avant congélation pour permettre une réduction des besoins transfusionnels.

III- Impact de la perte cellulaire sur les greffons riches après décongélation sur la sortie d'aplasie

En analyse univariée, le mode de mobilisation a un impact significatif sur la richesse du greffon après décongélation. En effet, après décongélation, 51% des greffons, obtenus par une mobilisation en état hématologique stable, ont une cellularité inférieure à 3×10^6 cellules CD34+/kg et 11% contiennent plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg ($p = 0,002$). Cet effet n'est

pas retrouvé avec la mobilisation par Endoxan®, 34% des greffons ont une cellularité inférieure à 3×10^6 cellules CD34+/kg et 33% contiennent plus de 5×10^6 cellules CD34+/kg.

De plus, en analyse univariée, pour les greffons riches en cellules CD34+, lorsque la perte de cellules CD34+ lors de la décongélation est inférieure à 4×10^6 cellules CD34+/kg, les patients sortent plus vite d'aplasie de manière significative, 102 (67%) patients versus 51 (33%) patients ($p=0,014$).

En analyse multivariée, nous avons montré qu'un patient a 2.5 fois plus de risque d'échec de sortie d'aplasie lorsque, pour un greffon riche, la différence de richesse de cellules CD34+ avant congélation et après décongélation est $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. Ce résultat significatif est surprenant et particulièrement intéressant même si pour le moment nous n'avons pas d'explications claires à apporter mais nous pouvons formuler certaines hypothèses. Il est possible que lors de la décongélation des greffons riches, on sélectionne une sous-population de cellules CD34+ moins viables, conduisant donc à une moins bonne prise de greffe. Certains critères liés à la décongélation pourraient donc avoir un impact sur la prise de greffe comme le mode de mobilisation, la richesse du greffon ou le taux de contamination du greffon par les cellules granuleuses ou les plaquettes.

Notre étude fait donc apparaître un lien entre la qualité de reconstitution hématopoïétique et le nombre de cellules CD34+ injectées après décongélation, mais ce point mérite des études complémentaires.

A notre connaissance, dans la littérature, aucune donnée n'est disponible sur la richesse des greffons après décongélation. Par contre, certaines études ont montré que les différences de composition cellulaire des greffons ont un effet différent sur la récupération post-greffe (Jantunen et coll., 2011 ; Saraceni et coll., 2015)^{37,38}. Par exemple, la quantité de lymphocytes infusés est associée avec une meilleure récupération d'un taux normal de

lymphocytes (Hiwase et coll., 2008)³⁹ ainsi qu'une meilleure survie sans progression et survie globale après autogreffe dans le MM (Porrata et coll., 2001 ; Kim et coll., 2006 ; Hiwase et coll., 2008)^{40,41,39}. Des investigations ultérieures, notamment sur la composition des greffons avant et après congélation, pourront apporter des réponses à ces questions.

CONCLUSION

(*) THESE SOUTENUE PAR : Christina VIEIRA DOS SANTOS

(*) TITRE : REVUE DE SORTIE D'APLASIE POST INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE
DES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE
AUTOGREFFES DEPUIS 7 ANS AU CHU DE GRENOBLE

(*) CONCLUSION

L'objectif principal de cette étude rétrospective monocentrique était donc de réaliser une revue de sortie d'aplasie, des 188 patients atteints de MM autogreffés entre janvier 2010 et avril 2017, afin de permettre une évaluation de l'activité et d'identifier ainsi les facteurs pouvant influencer cette sortie d'aplasie et améliorer les pratiques cliniques en fonction des résultats puisque certains de ces facteurs peuvent être modifiés. Les variables explicatives étudiées sont l'âge à la greffe, le sexe, le type de MM, le statut de la maladie, l'inclusion ou non dans un protocole de recherche clinique, le mode de mobilisation, la richesse du greffon en CD34+/kg avant congélation, la richesse du greffon en CD34+/kg après décongélation soit la quantité de cellules réellement réinfusées au patient, la différence de richesse en CD34+/kg avant et après décongélation, le nombre de PSL transfusés, si le patient avait bénéficié de transfusions de PSL avant l'autogreffe.

En analyse univariée, 2 variables explicatives, les patients traités "hors protocole" de recherche clinique ($p=0,009$) et la mobilisation en état hématologique stable ($p=0,034$) sont significatives et sont des facteurs de bon pronostic pour une sortie précoce d'aplasie. Le point commun est l'utilisation protocolaire quasi exclusive de l'Endoxan® de mobilisation. Au vue de nos résultats et des données de la littérature, pour les patients traités "hors protocole" de recherche, nous proposons de réaliser le recueil en état hématologique stable avec mobilisation par G-CSF seul.

En analyse univariée, un 3^{ème} facteur impacte la sortie d'aplasie de manière significative. Pour les greffons riches en cellules CD34+, lorsque la perte de cellules CD34+ lors de la décongélation est inférieure à 4×10^6 cellules CD34+/kg, les patients sortent plus vite d'aplasie ($p=0,014$). En analyse multivariée, nous avons également montré qu'un patient a 2.5 fois plus de risque de retard de sortie d'aplasie lorsque, pour un greffon riche, la différence de richesse de cellules CD34+ avant congélation et après

décongélation est $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. Notre étude fait apparaître un lien entre la qualité de reconstitution hématopoïétique et le nombre de cellules CD34+ injectées après décongélation, mais ce point mérite des études complémentaires.

D'autre part, un autre atout de ce travail est l'étude comparative des facteurs pouvant impacter la richesse des greffons avant et après congélation. Nous avons montré que la richesse du greffon avant congélation $> 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg présente un avantage significatif en terme de besoin transfusionnel ($p=0,006$). De même, un greffon après décongélation $< 3 \times 10^6$ cellules CD34+/kg présente donc un désavantage significatif en terme de besoin transfusionnel ($p=0,003$). Au vu de nos résultats, nous proposons donc de fixer l'objectif de cellularité des greffons $> 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg avant congélation pour permettre une réduction des besoins transfusionnels. Notre étude fait aussi apparaître un lien entre la qualité de la reconstitution hématopoïétique et le nombre de cellules CD34+ réinfusées après décongélation, mais ce point mérite des études complémentaires.

En conclusion, le plan d'analyse proposé dans ce travail de thèse permet donc un suivi multiparamétrique du mois suivant l'intensification, pouvant contribuer à une meilleure maîtrise de l'activité de greffe autologue.

(*) VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(*) Grenoble, le 24/09/17

(*) LE DOYEN

(*) LE PRESIDENT DE LA THESE

(*) J.P. ROMANET

(*) PROFESSEUR Jean-Yves CAHN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET



RÉFÉRENCES

- 1 - Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L, Cheson B, Crowley J, Barlogie B. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995 ; 85 (2) : 588-96.
- 2 - Palumbo A and Anderson K. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2011 ; 364 (11) : 1046-1060.
- 3 - Harousseau J-L, Palumbo A, Richardson PG, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komarnicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with non-intensive therapy; analysis of the Phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood*. 2010c ; 116 (19) : 3743-50.
- 4 - Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2010b ; 28 (30) : 4621-4629.
- 5 - Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourié B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, Berthou C, Chaletteix C, Sebban C, Traullé C, Fontan J, Wetterwald M, Lenain P, Mathiot C, Harousseau JL. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus

dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011b ; 118 (22) : 5752-5758.

6 - Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Mediavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Bladé J; Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 ; 120 (8) ; 1589-1596.

7 - Sonneveld P, Goldschmidt LR, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde H, Esseltine DL, Moreau P. Bortezomib-Based Versus Non-bortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2013 ; 31 (26) : 3279-87.

8 - Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ; 24(Supplement 6):vi133-vi137.

9 - Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, Cavo M, van de Donk N, Beilhack A, Bruno B, Johnsen HE, Hajek R, Driessen C, Ludwig H, Beksac M, Boccadoro M, Straka C, Brighen S, Gramatzki M, Larocca A, Lokhorst H, Magarotto V, Morabito F, Dimopoulos MA, Einsele H, Sonneveld P, Palumbo A; European Myeloma Network. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014 ; 99 (2) : 232-242.

- 10 - Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, Roussel M, Caillot D, Chrétien ML, Arnulf B, Szalat R, Garderet L, Benajiba L, Pegourie B, Regny C, Royer B, Caulier A, Stoppa AM, Garcia S, Touzeau C, Chaletteix C, Fermand JP, Loiseau HA, Facon T, Attal M, Moreau P; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 ; 27 (11) : 2242-2244.
- 11 - McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous Melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983 ; 2 (8354) : 822-824.
- 12 - Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003 ; 348 (19) : 1875-1883.
- 13 - Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009 ; 43 (3) :181-95.
- 14 - Mohty M, Harousseau JL. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica* 2014 ; 99 (3) :408-16.
- 15 - Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, Bazarbachi A, Douglas K, Gabriel I, Garderet L, Gheraldes C, Jaksic O, Kattan MW, Koristek Z, Lanza F, Lemoli RM, Mendeleeva L, Mikala G, Mikhailova N, Nagler A, Schouten HC, Selleslag D, Suci S, Sureda A, Worel N, Wuchter P, Chabannon C, Duarte RF. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014 ; 49 (7) : 865-72.

16 - Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL, Kumar S, Munshi NC, Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, San Miguel J, Ludwig H, Hajek R, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos MA, Einsele H, Barlogie B, Anderson KC, Gertz M, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Richardson PG, Niesvizky R, Rajkumar SV, Durie BG; IMWG. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixfor (AMD 3100). *Leukemia* 2009 ; 23 (10) :1904-1912.

17 - Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker SA, Badel K, Grove B, Dye A, Bridger G. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD341 cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41 (4) : 331–338.

18 - DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, Nademanee A, McCarty J, Bridger G, Calandra G; 3101 Investigators. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (28) :4767–4773.

19 - DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef IN, Stiff PJ, Kaufman JL, Maziarz RT, Hosing C, Fruehauf S, Horwitz M, Cooper D, Bridger G, Calandra G; 3102 Investigators. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113 (23) :5720–5726.

- 20 - D'Addio A, Curti A, Worel N, Douglas K, Motta MR, Rizzi S, Dan E, Taioli S, Giudice V, Agis H, Kopetzky G, Soutar R, Casadei B, Baccarani M, Lemoli RM. The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46 (3) :356–363.
- 21 - Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio JF. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 ; 14 (9) : 1045–1056.
- 22 - Jantunen E, Varmavuo V, Juutilainen A, Kuittinen T, Mahlamäki E, Mäntymaa P, Nousiainen T. Kinetics of blood CD34(+) cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Ann Hematol*. 2012; 91 (7) : 1073–1079.
- 23 - Chabannon C, Bijou F, Miclea JM, Milpied N, Grouin JM, Mohty M. A nationwide survey of the use of plerixafor in patients with lymphoid malignancies who mobilize poorly demonstrates the predominant use of the “ondemand” scheme of administration at French autologous hematopoietic stem cell transplant programs. *Transfusion* 2015; 55 (9) :2149–2157.
- 24 - Cheng J, Schmitt M, Wuchter P, Buss EC, Witzens-Harig M, Neben K, Hundemer M, Hillengass J, Alexi R, Goldschmidt H, Chen BA, Ho AD, Schmitt A. Plerixafor is effective given either preemptively or as a rescue strategy in poor stem cell mobilizing patients with multiple myeloma. *Transfusion* 2015; 55 (2) :275–283.
- 25 - Sanchez-Ortega I, Querol S, Encuentra M, Ortega S, Serra A, Sanchez-Villegas JM, Grifols JR², Pujol-Balaguer MM², Pujol-Bosch M², Martí JM³, Garcia-Cerecedo T⁴, Barba P⁵, Sancho JM⁶, Esquirol A⁷, Sierra J⁷, Duarte RF¹. Plerixafor in patients with lymphoma and

multiple myeloma: effectiveness in cases with very low circulating CD34+ cell levels and preemptive intervention vs remobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50 (1) :34–39.

26 - Worel N, Fritsch G, Agis H, Böhm A, Engelich G, Leitner GC, Geissler K, Gleixner K, Kalhs P, Buxhofer-Ausch V, Keil F, Kopetzky G, Mayr V, Rabitsch W, Reisner R, Roszkopf K, Ruckser R, Zoghalmi C, Zojer N, Greinix HT. Plerixafor as preemptive strategy results in high success rates in autologous stem cell mobilization failure. *J Clin Apher*. 2017; 32 (4) : 1-11

27 - Uy GL, Costa LJ, Hari PN, Zhang MJ, Huang JX, Anderson KC, Bredeson CN, Callander NS, Cornell RF, Perez MA, Dispenzieri A, Freytes CO, Gale RP, Garfall A, Gertz MA, Gibson J, Hamadani M, Lazarus HM, Kalaycio ME, Kamble RT, Kharfan-Dabaja MA, Krishnan AY, Kumar SK, Kyle RA, Landau HJ, Lee CH, Maiolino A, Marks DI, Mark TM, Munker R, Nishihori T, Olsson RF, Ramanathan M, Rodriguez TE, Saad AA, Savani BN, Schiller GJ, Schouten HC, Schriber JR, Scott E, Seo S, Sharma M, Ganguly S, Stadtmauer EA, Tay J, To LB, Vesole DH, Vogl DT, Wagner JL, Wirk B, Wood WA, D'Souza A. Contribution of chemotherapy mobilization to disease control in multiple myeloma treated with autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (12) 1513-8

28 - Benyamini N, Avivi I, Dann EJ, Zuckerman T, Lavi N, Katz T. Comparison of engraftment following different stem cell mobilization modalities in patients with multiple myeloma treated with a uniform induction regimen containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2017 ; 96 (3) : 461-467.

29 - Varmavuo V, Mäntymaa P, Silvennoinen R, Nousiainen T, Kuittinen T, Jantunen E. CD34+ cell subclasses and lymphocyte subsets in blood grafts collected after various mobilization methods in myeloma patients. *Transfusion* 2013 ; 53 (5) : 1024-32.

- 30 - Valtola, J, Silvennoinen R, Ropponen A, Siitonen T, Säily M, Sankelo M, Terävä V, Putkonen M, Kuittinen T, Pelkonen J, Mäntymaa P, Remes K, Varmavuo V, Jantunen E. Blood graft cellular composition and posttransplant outcomes in myeloma patients mobilized with or without low-dose cyclophosphamide: a randomized comparison. *Transfusion* 2016; 56 (6) : 1394-401.
- 31 - Zhao J, Edgren G, Stanworth SJ. Is there a standard-of-care for transfusion support of patients with haematological malignancies? *Curr Opin Hematol.* 2017 ; 24 : 1-6.
- 32 - Kiss JE, Rybka WB, Winkelstein A, deMagalhaes-Silverman M, Lister J, D'Andrea P, Ball ED. relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997 ; 19 (4) : 303-10.
- 33 - Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 (6) : 1360-77.
- 34 - Duggan PR, Guo D, Luider J, Auer I, Klassen J, Chaudhry A, Morris D, Glück S, Brown CB, Russell JA, Stewart DA. predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. *Bone Marrow Transplant.* 2000 ; 26 (12) 1299-304.
- 35 - Solá C, Maroto P, Salazar R, Mesía R, Mendoza L, Brunet J, López-Pousa A, Tabernero JM, Montesinos J, Pericay C, Martínez C, Cancelas JA, López-López JJ. Bone Marrow Transplantation : Prognostic Factors of Peripheral Blood Stem Cell Mobilization with Cyclophosphamide and Filgrastim (r-metHuG-CSF): The CD34+ Cell Dose Positively Affects the Time to Hematopoietic Recovery and Supportive Requirements after High-Dose Chemotherapy. *Hematology.* 1999 ; 4(3) : 195-209.
- 36 - Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, Bridger G, Marulkar S, Hsu FJ, DiPersio JF. Transplanted CD34+ Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant

in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (8) : 1146-1153.

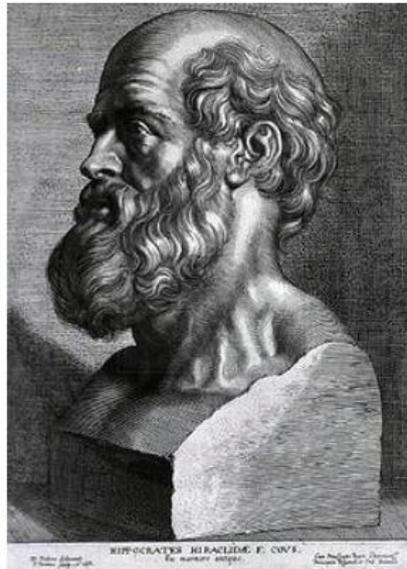
37 - Jantunen E, Fruehauf S. Importance of blood graft characteristics in auto-SCT: implications for optimizing mobilization regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2011 ; 46 (5) : 627-35.

38 - Saraceni F, Shem-Tov N, Olivieri A, Nagler A. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2015 ; 50 (7) : 886-91.

39 - Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, Bollard G, Schwarzer AP. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14 (1) : 116-24.

40 - Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, Lacy MQ, Tefferi A, Gastineau DA, Dispenzieri A, Ansell SM, Micallef IN, Geyer SM, Markovic SN. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001; 98 (3) : 579-85.

41 - Kim H, Sohn HJ, Kim S, Lee JS, Kim WK, Suh C. Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2006 ; 37 (11) : 1037-42.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

RESUME

Nous avons réalisé une étude rétrospective de revue de sortie d'aplasie, constituée de 188 patients atteints de myélome multiple (MM) autogreffés au CHU de GRENOBLE, depuis 7 ans, afin de permettre une évaluation de l'activité, d'identifier les facteurs pouvant influencer cette sortie d'aplasie et améliorer les pratiques cliniques. En analyse univariée, l'âge à la greffe, le sexe, le type de MM, le statut de la maladie, la richesse du greffon en CD34+/kg avant et après congélation, le nombre de produits sanguins transfusés et le statut transfusionnel du patient avant l'autogreffe n'ont pas d'impact. Deux variables, les patients non inclus dans un protocole de recherche clinique ($p=0,009$) et la mobilisation en état hématologique stable ($p=0,034$) sont significatives et sont des facteurs de bon pronostic pour une sortie précoce d'aplasie. Le point commun est l'utilisation protocolaire quasi exclusive de l'Endoxan® de mobilisation. Au vu de nos résultats et des données de la littérature, pour les patients traités "hors protocole", nous proposons de réaliser le recueil en état hématologique stable avec mobilisation par G-CSF seul. Nous avons aussi montré que la richesse du greffon avant congélation $> 5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg présente un avantage significatif en terme de besoin transfusionnel ($p=0,006$). Notre étude fait apparaître un lien entre la qualité de reconstitution hématopoïétique et le nombre de cellules CD34+ injectées après décongélation, mais ce point mérite des études complémentaires. Le plan d'analyse proposé permet un suivi multiparamétrique du mois suivant l'intensification, pouvant contribuer à une meilleure maîtrise de l'activité de greffe autologue.

Mots – clés : myélome multiple - autogreffe - sortie d'aplasie – cellularité des greffons – mobilisation – facteurs pronostiques

We retrospectively analyzed a total of 188 autologous stem cell transplantations (ASCT) performed in patients with multiple myeloma (MM), at Grenoble Hospital, between January 2010 and April 2017, in order to evaluate clinical activity and identify factors affecting hematopoietic recovery. In the univariate analysis, age, gender, MM type, disease status, CD34+ cell doses before or after cryopreservation, transfusion requirement were not statistically significant, on time to neutrophil engraftment. Only 2 factors, patients not included in clinical assays ($p=0,009$) and mobilization modalities with G-CSF alone ($p=0,034$) are statistically significant and prognostic factors for early engraftment. Our analyses confirm previous findings that patients may be mobilized with G-CSF alone, so we propose this mobilization regimen for patients not included in clinical assay. We also demonstrate that a CD34+ cell dose $> 5 \times 10^6$ before cryopreservation, is required to reduce transfusion requirement ($p=0,006$). Our study showed a linear correlation between hematopoietic recovery and CD34+ cell dose infused after cryopreservation but more studies are required to confirm this point.

Key words: multiple myeloma - autologous stem cell transplantation – hematopoietic recovery - cell dose – mobilization – prognostic factors