



HAL
open science

Optimisation de l'utilisation du plerixafor : étude visant à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe

Elina Wolff

► To cite this version:

Elina Wolff. Optimisation de l'utilisation du plerixafor : étude visant à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01931478

HAL Id: dumas-01931478

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01931478>

Submitted on 22 Nov 2018

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.

**Optimisation de l'utilisation du plerixafor : étude visant
à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation de
cellules souches hématopoïétiques en vue d'une
autogreffe**

Elina Wolff

► **To cite this version:**

Elina Wolff. Optimisation de l'utilisation du plerixafor : étude visant à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe. Sciences pharmaceutiques. 2018. <dumas-01931478>

HAL Id: dumas-01931478

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01931478>

Submitted on 22 Nov 2018

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N°101

Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988, tient lieu de

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Elina, Françoise, Marie WOLFF

Née le 27 Mars 1992 à BEZIERS (34)

Le 12 Octobre 2018 à la Faculté de Pharmacie de Toulouse

○○○

**Optimisation de l'utilisation du plerixafor :
Etude visant à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation
de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe**

○○○

Directeur de thèse

Dr GRAND Anaïs, Pharmacien, PH, CHU de Toulouse

Jury

Mlle SAUX Marie-Claude, Pharmacien, Professeur émérite, CHU de Bordeaux	Président
M. PUISSET Florent, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Toulouse	Juge
Mme DJABAROUTI Sarah, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Bordeaux	Juge
M. SERVANT Vincent, Pharmacien, PH, CHU de Bordeaux	Juge
Mme HUYNH Anne, Médecin Hématologue, PH, CHU de Toulouse	Juge

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N°101

Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988, tient lieu de

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Elina, Françoise, Marie WOLFF

Née le 27 Mars 1992 à BEZIERS (34)

Le 12 Octobre 2018 à la Faculté de Pharmacie de Toulouse

○○○

**Optimisation de l'utilisation du plerixafor :
Etude visant à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation
de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe**

○○○

Directeur de thèse

Dr GRAND Anaïs, Pharmacien, PH, CHU de Toulouse

Jury

Mlle SAUX Marie-Claude, Pharmacien, Professeur émérite, CHU de Bordeaux	Président
M. PUISSET Florent, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Toulouse	Juge
Mme DJABAROUTI Sarah, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Bordeaux	Juge
M. SERVANT Vincent, Pharmacien, PH, CHU de Bordeaux	Juge
Mme HUYNH Anne, Médecin Hématologue, PH, CHU de Toulouse	Juge

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury

A madame le Professeur Marie-Claude SAUX

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse aujourd'hui, et je vous en remercie. Je vous remercie également pour votre implication auprès des internes en Pharmacie, et de m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets durant ces quatre années. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Aux Directeurs de thèse

A madame Anaïs GRAND

Je te remercie d'avoir encadré cette thèse, et d'avoir cru en mes projets. La thèse à distance aura été une expérience hors du commun pour moi, et ta détermination m'a donné du courage. C'est également dans ton service que j'ai découvert les essais cliniques en cancérologie, que j'affectionne tout particulièrement. Et pour tout cela, je te remercie.

A monsieur Florent PUISSET

Je te remercie d'avoir accepté de participer, puis d'encadrer cette thèse. Ta disponibilité et ton investissement m'ont été précieux, je t'en suis fortement reconnaissante. Je félicite et remercie également ta capacité à manier les statistiques comme personne ! Reçois ici toute ma gratitude.

Aux membres du Jury

A madame Sarah DJABAROUTI

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Mes deux stages à Bordeaux restent pour moi une superbe expérience, dans laquelle vous avez participé à ma formation, autant à l'hôpital qu'à la faculté de Pharmacie pour l'obtention du DES. Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

A monsieur Vincent SERVANT

Monsieur S... que dire ! Mon inspiration durant cette première année d'internat bordelaise, le premier à m'avoir fait découvrir le domaine de la cancérologie. Et rien que pour ça, je vous remercie sincèrement. Je ne parlerais pas de votre humour si unique et votre culture que j'espère, un jour, concurrencer ! Votre rigueur et votre instinct pédagogique sont un exemple pour moi. Merci Mr S !

A madame Anne HUYNH

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire parti de ce jury. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble, mais indirectement, vos courriers m'ont été précieux lors du recueil de données. Merci d'avoir accepté de relire ce travail, nos services doivent continuer à travailler ensemble, pour pérenniser les actions à mettre en place. Soyez assurée de mon profond respect.

A ma co-thésarde

Merci à Laurie, qui a passé sa thèse le 10 septembre 2018. Nous avons travaillé à partir des mêmes données, sur deux versants différents : elle biologique, moi clinique et médicamenteux. Merci pour tes innombrables recueils de données, et pour tout ce temps passé avec moi au téléphone (on ne s'est d'ailleurs toujours pas vu en vrai^^), et surtout FELICITATIONS DOCTEUR !

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillé

A Haut-Lévêque du Groupe Hospitalier Sud

Trois ans ont passé depuis mon passage dans le pays bordelais, et j'ai l'impression que c'était hier ! Merci à tous ceux avec qui j'ai travaillé de près ou de loin, vous avez tous participé à ma formation tant professionnelle que personnelle. Je garde de très bons souvenirs de cette année passée avec vous tous. Merci à tous les pharmaciens et également aux préparateurs avec qui j'ai passé des moments formidables, Sophie, Vivi, Vaness, Olive et tous les autres, vous me manquez !

A la pharmacovigilance du CHU Rangueil de Toulouse

Une riche expérience passée à vos côtés, merci à tous celles et ceux que j'ai pu côtoyer pendant ces six mois. La méthode de travail et la rigueur m'auront beaucoup servi tout au long de mon internat, et surtout pour ce travail. Mention spéciale à Mélanie, mes connaissances en stat proviennent en grande majeure partie de toi (voire totalement !), et mes expériences de loto aussi ^^ Merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité et ton soutien, ça me touche beaucoup.

A l'Unité de Mise en Forme Aseptique du CHU Purpan de Toulouse

Quel stage ! Une équipe en or, des co-internes encore plus fous que moi, des préparateurs géniaux et des pharmaciens ultra-disponibles qui m'ont accordé leur confiance. J'ai vraiment passé six mois super à vos côtés, et j'ai encore beaucoup appris. Laetitia, c'est forcément le paragraphe où je suis OBLIGÉE de parler de toi ! Une chef, une copine puis mon amie, je suis tellement contente d'avoir croisé ton chemin. Tu es quelqu'un d'unique et je te remercie pour toutes ces belles choses que nous avons partagées (et que nous partagerons encore !). Merci !

A la pharmacie de l'hôpital du Taaoné de Tahiti

Je n'ai malheureusement pas pu ramener la pharmacie de Tahiti dans mes valises pour célébrer ce jour avec vous tous (ni l'océan et le sable ^^). Que dire de cette expérience... Magique, inoubliable, émouvante, fabuleuse, unique, bref ! Les mots me manquent. Je tiens à remercier Philippe, pour sa confiance et sa gentillesse. Mais également François, Ibtissem et Valérie, j'ai énormément appris à vos côtés et travailler avec vous fut un réel plaisir. Enorme merci aux préparateurs, mes bichettes et mes bichons, qui m'ont tellement appris, Thilda, Loraine, Hinerava et tous les autres, Maururuuuuuu ! A très bientôt j'espère...

A l'Unité Centrale de Stérilisation de Toulouse

Encore une fois, que de bons souvenirs pendant ce stage à la « Sté ». Qui l'eut cru, moi qui ne pensais jamais passer à la stérilisation, il s'est avéré être un de mes meilleurs stages ! Et quelle équipe ! C'était vraiment agréable de se lever le matin et de partager ces journées avec vous tous ! Lolo, Sergio, Pat, Sophie, Eric, Ninie et Emilie, merci pour votre patience et votre bonne humeur. Quand vous voulez on se refait une soirée/repas/verre. Je remercie également tous les agents d'avoir pris le temps de nous former.

A la pharmacie de l'Oncopôle de l'IUC de Toulouse

Un stage découpé en 3 mois/3mois, avec la superbe équipe des essais dont Coline, nouveau pharmacien lors de notre arrivée, qui a su nous former et nous aider à chaque moment de doute. C'était top de bosser avec toi, ton calme et ta patience sont un exemple pour moi. C'est également grâce à toi si j'ai pu faire ce dernier semestre parisien. Pour tout, vraiment je te remercie et te souhaite que du bonheur pour la suite, tu le mérites ! Merci à toute l'équipe, ce stage m'a beaucoup appris, autant sur la cancérologie que sur les essais cliniques que je n'avais jamais expérimenté auparavant.

Au service Global Clinical Trial Operation de MSD France à Courbevoie

Merci à toute l'équipe GCTO pour m'avoir supportée pendant ces longs mois interminables de thèse. Je me suis régalée d'apprendre toutes ces nouvelles choses à vos côtés. Vous avez rendu ce stage tellement intéressant et agréable, merci ! Merci à Elsa pour ton énorme soutien et ta gentillesse, ça compte beaucoup pour moi. Merci à Axel (ouhouuu trop d'sensations !), Sandra, Harriet (licorne style), Chaturi (#voyagerc'estlavie) et Maxime pour ces journées pleines de rires et de bonne humeur ! Et merci à Juliette et Dorothée, qui m'ont soutenue et permis d'avancer sur cette thèse.

A mes co-internes

Maud, le yin et le yang, la blonde et la brune, Wolff et Mehring corporate, le duo de choc, et j'en passe ! 1,5 ans passé à tes côtés et je ne me suis jamais autant régalée au travail. Tu es devenue mon amie et j'en suis ravie. Je suis heureuse de te voir heureuse, et te souhaite le meilleur, bisou ma poule.

Spéciale dédi à l'équipe énormissime de l'oncopole, ma petite Marie d'amour, Margaux la follasse « chuuut, tais-toi », Adrien mon chanteur pref, Lulu « zoizante zinq zoizante » We Love Justin bb, Tata lolo aux bons gâteaux, Sophie VdW planning woman, Aina « ahah fesse » et Claire. Merci pour tous ces délires, j'avais jamais fait autant en si peu de temps ^^

A mes amies Bordelaises

Que des chouettes rencontres pendant ces deux semestres qui sont devenues aujourd'hui des amies, des vraies ! Merci à toi Marine, pour ton énorme soutien durant cette écriture de thèse, et ton amitié depuis cette Desperados, j'te kiffe meuf ! Merci à Manon, Camille, Caro, Lucie et Marine (Guichard cette fois ;)) pour m'avoir toutes soutenues. Je suis heureuse de vous avoir à mes côtés et de partager tous ces fabuleux moments avec vous toutes ! Vite un séjour toutes ensemble !!

A mes amis Toulousains

Qu'est-ce que je pourrais dire de plus que je vous aime et merci du fond du cœur ? A mes deux coupines, Camille et Léa, qui m'ont tellement aidée durant cette thèse, et tellement plus encore. Il faudrait une deuxième thèse pour parler de vous. Je vous aime, point final. Et Thomas, je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi cette année, du fond du cœur merci.

A Gab, Tiph et Oliviou

Oui j'ai médité Gab, très bon conseil merci ! Merci pour ton humour et ton soutien, et merci d'être là pour fêter ça, on en a des soirées à rattraper ! Je t'attends sur le dancefloor !

Ma fifoune ! Ce soir on va laisser couler les mojitos et les caïpi ! Corde à sauter héhé ! Tu me manques, bisous ma poule.

Ma petite Chacha ! La même, nos soirées me manquent et tes imitations aussi, tellement ! Bisouuuus

A mes Amis Tahitiens

La oranaaaa ! Bon sortez les mouchoirs... Ben oui vous savez à quel point je suis nostalgique de notre vie de ouf durant ces six mois Tahitiens... ! La coloc' du Lotus sera gravée à jamais dans mon cœur. Marion, les pâtes carbo nous unissent à jamais, et Florence ! Chouette idée ! Je t'adore chérie ; Marie, ma princess que j'ai eu l'énorme plaisir de retrouver à Panam, t'es la plus forte j'te kiffe ; Hélo & Gas, élu couple de l'année, un duo rempli de bonheur, de légèreté et d'alcool !! Je vous adore ! ; Frankychou, non mais DIS DONC ! mon tonton franky des familles, si tu n'existais pas il aurait fallu t'inventer, je t'aime trop ! ; Toinou, ah le phénomène Toinou, il est infernal mais qu'est-ce qu'on l'aime !! ; Solenne, j'aurais tellement kiffé faire un petit Farapu avec toi ce soir, tu me manques à très vite et Matmat, promis j'arriverai à me lever sur une planche un jour ! Je n'oublierais jamais tous ces moments de pur bonheur passés avec vous tous ! Maururu à cette expérience de vie, que j'ai dans la peau ! Merci à tous pour votre soutien pendant cette écriture, de Panam aux Philippines, en passant par Tahiti évidemment, merci !

A mes amies Montpelliéraines, et Pharmaciennes !

On en parle de ces années de fac de malade mental ? J'arrive toujours pas à m'en remettre tellement c'était incroyable. Merci à toutes pour votre soutien pendant cette écriture de thèse interminable. Merci à Morane, meuf faudrait vingt pages pour parler de toi, effectivement, il y a des rencontres qui change une vie, je t'aime tellement, Sophie, on a commencé et on finit ensemble, j'en suis tellement heureuse et fière, Anne, ma partenaire de coinche forever et tellement plus encore (de café, de soirée, de délires ^^), Pauline, tellement contente de t'avoir retrouvée ma biche, back in the game ;), et Amélie, même à distance, on arrive à se soutenir et suivre nos évolutions, l'année prochaine c'est ton tour ! Merci mes poulettes d'amour, c'est prévu quand ce séjour entre nana déjà ? (ps : y'a le mot « tellement » quatre fois dans ce paragraphe, TELLEMENT je vous aime ouai !!!)

A mes amis Bitterois

La seconde Fafa comme on dit ! Ah on en a fait des bringues (genre je parle comme une vieille), des week-ends et voyages de folie inoubliables qui ont marqué ma vie et resteront graver à jamais dans mon cœur (#Croatieforever). Merci à Savinka (t'as ton paragraphe après toi !!), Lisounours, (de la sucette à la thèse, il s'en est passé des années ma biche !) Justine (un foulard rouge, du Ricard et nous voilà 10 ans après ! #amour), Guillaume (alias Papi Guitou), Rapha, Marinette, ma Lulu, Seb (LE Seb) et Nico. Faites que la vie nous fasse vivre encore pleins de jolis moments tous ensemble.

A mes amies lycéennes

Ohlala...On compte les années ou pas ? Ca commence à faire mal... Luz, merci d'être là. Depuis toujours et tout le temps, tu sais que tu pourras toujours compter sur moi. Ne change jamais. Ma Flo, Charlotte, Julia, Audrey, Marine, les années passent mais nos retrouvailles me remplissent toujours autant de joie. Et la prochaine s'annonce grandiose ! Trop hâte !!

A Karine

Tu as commencé par m'épiler les sourcils (entre autres...^^) et tu es devenue mon amie, ma confidente, ma bouffée d'air frais à chaque session café/papotages. Tu n'imagines même pas combien ça compte pour moi. Merci, pour tout.

A Sophie

Celle avec qui tout a commencé, celle qui m'a donné du courage, celle qui m'a faite rire et pleurer de rire, celle qui m'a encouragé et soutenue jusqu'au bout. Merci Sophie Gégé de la Véga, ce concours nous a uni pour la vie, les années nous l'ont bien montré. Je souhaite que tu sois heureuse, et surtout de partager ce bonheur avec toi. Encore merci, pour tout.

A Momo

Parce qu'après m'avoir faite pleurer avec ton mot, j'étais obligée de tenter de te faire pleurer aussi ^^ . Alors ok, dans la vie il y a des hauts et bas, des moments où c'est pas facile et on est deg, mais par contre ma vie a fait en sorte de croiser ton chemin, de vivre tous ces moments de botch à tes côtés, et d'être ton amie. Rien que pour ça, je dis merci à la vie (je chante la vie je danse la vie, je ne suis qu'amour !). Les vieux diraient « il y a des rencontres dans la vie, rares et précieuses, qu'il faut préserver toute la vie ». Je confirme. Je t'aime. (En vrai, j'espère que tu as rigolé en lisant ça ☺).

A Savinka

Il s'en est passé des années depuis notre rencontre (je crois qu'on était pèque on s'en souvient même pas !). Quand je regarde le chemin parcouru (depuis ces Eastpack rose et mauve sur notre dos), je suis fière. Fière de ce qu'on est devenue, et surtout fière d'être ta meilleure amie. J'espère te garder près de moi pour toujours. Merci.

A Bibi

Je ne sais même pas par où commencer... Aujourd'hui encore tu es là, comme depuis toutes ces années à mes côtés, de près ou de loin, tu as toujours été là pour moi. Merci bibi, vraiment, merci d'être toi et d'avoir toujours cru en moi. ECARTEZ-VOUS les Philippines, on arrive ! Spéciale dédi à Sergio et Odile, merci à vous deux, pour votre gentillesse et votre soutien depuis toutes ces années !

A ma famille

Merci à Danielle et Henri, Nicole et Yvon, à mes cousins Julie, Audrey, Patrice et Amandine et à mes amours : petit Louis et Princesse Laura. Les réunions de famille me réjouissent, et j'en demande encore plus !

On traverse la Méditerranée, pour remercier aussi les Corses. Tata Michèle, Tonton Jeanno, Corinne et Pat. Cette année je ne suis pas encore venue vous faire des câlins et j'en ressens grandement le besoin ! Merci, pour m'avoir toujours encouragé et félicité à travers les épreuves. A très vite !

A ma Tante, Eric et Greg

Tante, Taty Cathy, Tantine, aucun surnom ni mot pourrait exprimer l'amour que j'ai pour toi. Merci pour ton soutien, ces derniers mois et depuis toujours, je t'aime.

Merci à Tonton Eric et p'tit Greg (qui est déjà bien plus grand que tout le monde ^^), je vous aime tellement.

A mon frère

Que dire, que dire de celui dont je suis si reconnaissante de m'apporter autant de bonheur et d'amour? Ben que je l'aime plus que tout, que je suis fière de la personne qu'il a toujours été et qu'il est devenu, que je le remercie pour avoir toujours cru en moi et n'avoir jamais douté et surtout merci de me faire tant rire ! Je t'aime, de tout mon cœur. Margaux et toi c'est du solide, et te voir heureux, c'est tout ce qui compte. Merci Margaux, et merci pour ton soutien durant cette thèse, ça me touche beaucoup ☺

A mes parents

Mes deux poumons, mes deux piliers sur qui je me suis construite, avec qui j'ai grandi, qui m'ont donné la vie et qui m'en offre une tellement merveilleuse. Je ne sais pas si j'arriverai un jour à vous remercier pour tout ça, j'espère juste arriver à faire aussi bien que vous, parce que pour moi, vous êtes juste les parents les plus merveilleux du monde. Maman t'es la plus belle et papa t'es le plus fort, ça paraît enfantin mais dans mon cœur il n'y aura jamais assez de place pour porter tout l'amour que j'ai pour vous. MERCI.

A mes grands-parents

C'est dans les moments comme celui là que je donnerais tout pour vous avoir près de moi. Je pense à vous, tout le temps. Et vous me manquez tellement. Je suis sûre que vous regardez tout ça de là-haut (pas trop de champagne hein !). Alors même si je vous le dis tout le temps, je vous aime fort et merci, pour tout l'amour que vous m'avez donné.

Je vous dédie ce travail, Mamie Jacqueline, Papi Henri, Mamie Ginette et Papi Jo.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
INDEX DES FIGURES.....	11
INDEX DES TABLEUX	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
RESUME	15
INTRODUCTION.....	17
L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	18
I. Généralités sur la greffe de CSH.....	18
II. Place au sein de l'oncologie et de l'onco-hématologie.....	22
A. <i>Myélome multiple</i>	22
B. <i>Lymphomes</i>	24
C. <i>Leucémie aigue myéloïde (LAM)</i>	29
D. <i>Tumeurs solides : les cancers germinaux</i>	31
E. <i>Maladies auto-immunes</i>	34
III. Pratique de l'autogreffe et mobilisation du greffon.....	36
A. <i>Principe de l'autogreffe</i>	36
B. <i>La mobilisation de CSH</i>	38
C. <i>Qualité de greffon : valeurs cibles de CD34+</i>	39
IV. Echec de mobilisation : état des lieux des facteurs de risques.....	40
V. Stratégie de remobilisation : focus sur les inhibiteurs du CXCR4.....	43
A. <i>Mécanisme d'action</i>	43
B. <i>Place dans la stratégie thérapeutique</i>	44
C. <i>Posologie et mode d'administration</i>	48
D. <i>Précautions d'emploi</i>	48
E. <i>Utilisation du plerixafor en pratique : analyse scientifique et économique</i>	49
Etude au sein de l'Institut Universitaire de Cancérologie – CHU de Toulouse.....	56
I. Contexte de l'étude.....	56
A. <i>Intérêt de l'étude</i>	56
B. <i>Objectifs de l'étude</i>	57
II. Patients et méthode.....	57
A. <i>Sélection des données et définitions</i>	57
B. <i>Méthodes d'observation</i>	58
C. <i>Méthodes d'évaluation</i>	60
III. Résultats.....	61
A. <i>Enquête d'observation descriptive</i>	61
B. <i>Evaluation de l'influence des facteurs et modèles de prédiction</i>	73
IV. Discussion.....	88
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	96
BIBLIOGRAPHIE	97

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Cascade de différenciation des CSH dans la moelle osseuse (1)	18
Figure 2 : Evolution du nombre de patients ayant eu une autogreffe de CSH (Activité nationale de Greffe parmi 76 centres français) (Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, Agence de Biomédecine, 2016)	19
Figure 3 : Evolution de la répartition des indications d'autogreffe de CSH, Agence de Biomédecine, 2016	20
Figure 4 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2016 (hémopathies), Agence de Biomédecine, 2016	21
Figure 5 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2016 (tumeurs solides), Agence de Biomédecine, 2016	21
Figure 6 : Lignes de traitement du Myélome multiple (hors essais cliniques) CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone) ; MP(melphalan, prednisone) ; MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) ; PAD (bortézomib, doxorubicine) ; Rd (lenalidomide, dexaméthasone faible dose) ; RVD (lénelidomide, bortézomib, dexaméthasone) ; VCD (bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone) ; VMP (bortézomib, melphalan, prednisone) ; VRd (lenalidomide, dexaméthasone faible dose, bortézomib) ; VTD (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone)	23
Figure 7 : Vue d'ensemble de l'étude TIGER résumant les schémas thérapeutiques	34
Figure 8 : Schéma explicatif d'un protocole d'autogreffe	37
Figure 9 : Schéma explicatif d'une séance de cytophérèse (recueil des CSH)	37
Figure 10 : Diagramme décisionnel du projet du GITMO	40
Figure 11 : Mécanisme d'action du plerixafor, MOZOBIL® (103)	44
Figure 12 : Posologie et mode d'administration du MOZOBIL® dans les deux études pivots de phase 3	45
Figure 13 : Proportion de patients répondeurs dans les deux études pivots	45
Figure 14 : Modalités de prise en charge des patients de l'étude post-inscription sur MOZOBIL® (HAS, Avis de la Commission de Transparence, MOZOBIL®, 17 décembre 2014)	46
Figure 15 : Différentes utilisations du plerixafor décrites dans la littérature (84)	51
Figure 16 : Algorithme orientant l'utilisation du plerixafor chez les patients recevant du cyclophosphamide à 4g/m ² (A) et ceux recevant le protocole DHAP (B). PLX = plerixafor ; DHAP = dexaméthasone, cytarabine, cisplatine ; CTX = cyclophosphamide ; PB = sang périphérique ; WBC = leucocytes.	53
Figure 17 : Répartition des diagnostics d'hémopathies malignes au sein de l'étude (N=302)	65
Figure 18 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du taux de cellules CD34+ circulantes observé en fonction de celui prédit par le modèle, exprimé en CD34+/μL	75
Figure 19 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du taux de cellules CD34+ recueillies observé en fonction de celui prédit par le modèle, exprimé en CD34+/kg	78
Figure 20 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du taux de cellules CD34+ recueillies à la première cytophérèse, chez les patients ayant un taux de CD34+ circulantes inférieur à 50 CD34+/μL au premier dosage sanguin, exprimé en CD34+/kg	81
Figure 21 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du pourcentage de perte en cellules CD34+ lors de la décongélation du greffon	84
Figure 22 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du délai en jours de sortie d'agranulocytose	87

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Evolution de l'activité de l'autogreffe de CSH, selon le type d'indication (Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, Agence de Biomédecine, 2016)</i>	20
<i>Tableau II : Synthèse sur la place de l'autogreffe dans le traitement de lymphomes</i>	28
<i>Tableau III : Répartition en âge de la cohorte étudiée, selon trois catégories (N=319)</i>	62
<i>Tableau IV : Description de la cohorte (N=319)</i>	63
<i>Tableau V : Répartition de la cohorte étudiée en fonction de l'indication à l'autogreffe (N=319)</i>	64
<i>Tableau VI : Répartition des raisons du non aboutissement à l'autogreffe (N=40)</i>	67
<i>Tableau VII : Détails des techniques de mobilisation en fonction de l'indication à l'autogreffe, chez les patients n'ayant reçu qu'un cycle de mobilisation (N=255)</i>	68
<i>Tableau VIII : Répartition de la cohorte en fonction de la numération en cellules CD34+ lors du premier dosage sanguin et de l'indication à l'autogreffe (N=319)</i>	70
<i>Tableau IX : Répartition de la cohorte en fonction de la somme des cellules CD34+ récoltées lors du premier cycle de cytophérèse (N=319)</i>	71
<i>Tableau X : Analyse de la numération plaquettaire et leucocytaire, ainsi que du nombre de jours de cytophérèse lors du premier cycle de cytophérèse (N=319)</i>	72
<i>Tableau XI : Analyses univariée et multivariée relatives à la numération des cellules CD34+ circulantes lors du premier dosage sanguin</i>	73
<i>Tableau XII : Analyses univariée et multivariée relatives à la numération des cellules CD34+ recueillies lors de la première cytophérèse</i>	76
<i>Tableau XIII : Analyses univariée et multivariée relatives à la numération des cellules CD34+ recueillies lors de la première cytophérèse, chez les patients ayant < 50 CD34+/μL au premier dosage sanguin</i>	79
<i>Tableau XIV : Analyses univariée et multivariée relatives au pourcentage de perte en cellules CD34+ recueillies suite à la décongélation du greffon</i>	82
<i>Tableau XV : Analyses univariée et multivariée relatives au délai en jours de sortie d'agranulocytose en post-autogreffe</i>	85

LISTE DES ABREVIATIONS

AFP : alpha-foetoprotéine

AHP : Analyse Hiérarchique des Procédés

anti-TNF : anti-Tumor Necrosis Factor

BEAC : BICNU® (Carmustine), Etoposide, Aracytine et Cyclophosphamide

BEAM : BICNU® Etoposide, Aracytine et Melphalan

BV : Brentuximab Vedotin

CD34 : Cluster of differentiation 34

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human use

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSH : Cellule souche Hématopoïétique

CSP : Cellule souche Périphérique

DGS : Direction Générale de la Santé

DHAP : Dexaméthasone, Hydratation avant platine, Aracytine, Carboplatine

EBMT : European group for Blood and Marrow Transplantation

ESHAP : Etoposide, Methylprednisolone, Aracytine, Cisplatine

ESMO : European Society for Medical Oncology

G-CSF : Granulocyte – Colony Stimulating Factor

GDP : Gemcitabine, Dexaméthasone, Cisplatine

GITMO : Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo

GM-CSF : Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor

GVD : Gemcitabine, Vinorelbine, Doxorubicine liposomale

GVHD : Graft Versus Host Disease

GVL : Graft Versus Leukemia

HAS : Haute Autorité de Santé

hyperCVAD : Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone

ICE : Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide

IFM : Intergroupe Français du Myélome

IGEV : Ifosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

ITT : Intention To Treat
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde
LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde
LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules
LH : Lymphome de Hodgkin
LM : Lymphome du Manteau
LNH : Lymphome Non-Hodgkinien
MM : Myélome Multiple
MO : Moelle Osseuse
PD-1 : Programmed Death-1
PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1
PNET : Primitive Neuroectodermal Tumor
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
R : Rituximab
R-CHOP : Rituximab – Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin (Doxorubicine),
ONCOVIN® (Vincristine), Prednisolone
RC : Rémission complète / Réponse complète
RT : Radiothérapie
SG : Survie Globale
SSP : Survie Sans Progression
TDM : Tomodensitométrie
TI-CE : TAXOL® (Paclitaxel), Ifosfamide – Carboplatine, Etoposide
TIP : TAXOL®, Ifosfamide, Cisplatine
TPO : Thrombopoïétine
VeIP : VELBE® (vinblastine), Ifosfamide, Cisplatine
VIP : VEPESIDE® (etoposide), Ifosfamide, Cisplatine
VRD : VELCADE® (bortézomib), REVLIMID® (lénalidomide), Dexaméthasone
VTD : VELCADE®, Thalidomide, Dexaméthasone

RESUME

Contexte

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un type de greffe dont les cellules à greffer proviennent du malade lui-même. En onco-hématologie, son principal but est d'assurer la reconstitution du tissu hématopoïétique après un traitement par radiochimiothérapie visant à éradiquer une masse tumorale, mais dont la toxicité hématologique serait létale sans le support de la greffe. Lors de la mobilisation et du recueil de CSH, il existe une grande variabilité interindividuelle qualitative et quantitative des CSH, dont les causes ne sont toujours pas clairement établies.

A partir d'une cohorte de patients du CHU de Toulouse, nous avons étudié l'influence de différents facteurs sur la mobilisation de CSH ainsi que son recueil.

Patients et méthodes

Les données médicales ont été recueillies rétrospectivement pour les patients bénéficiant d'un recueil de CSH entre 2014 et 2016. L'influence de différents facteurs a été évaluée sur deux paramètres principaux : la mobilisation et le recueil de CSH. Secondairement, la perte en CSH lors de la décongélation du greffon et le délai de sortie d'agranulocytose ont été analysés. Après analyses univariées et multivariées de facteurs sélectionnés, un modèle de régression linéaire a été établi pour chaque paramètre.

Résultats

319 patients étaient évaluable. La variabilité interindividuelle de mobilisation est peu expliquée par les caractéristiques patients, même si l'IMC, le rituximab et le diagnostic de LNH indolent semblent l'influencer de façon positive et un traitement antérieur par lénalidomide, la radiothérapie, le diagnostic de LH et le sexe féminin de façon négative. Concernant le recueil de CSH, sa qualité est améliorée par le taux de CD34+ circulant et le recours au cyclophosphamide pour la mobilisation, alors qu'une induction contenant des IMiDs (lénalidomide et thalidomide) semble l'abaisser.

Conclusion

Nos résultats permettent de cibler les facteurs à prendre en compte pour optimiser le recueil de CSH mais des études prospectives restent nécessaires pour valider leur influence.

SUMMARY

Context

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSC) is a type of transplant whose cells to be transplanted come from the patient himself. In onco-hematology, its main goal is to ensure the reconstitution of hematopoietic tissue after treatment with radiochemotherapy aimed at eradicating a tumor mass, but whose hematological toxicity would be lethal without support from the transplant. During mobilization and collection of HSC, there is a large interindividual qualitative and quantitative variability of HSC, whose causes are still not clearly established.

We studied the influence of various factors on HSC mobilization and its collection from a cohort of patients from the University Hospital of Toulouse.

Patients & Methodology

Medical data were collected retrospectively for patients who benefited from HSC collection between 2014 and 2016. The influence from various factors was assessed on two main parameters: HSC mobilization and its collection. Secondly, HSC loss during transplant defrosting and the exit delay of agranulocytosis were analyzed. After univariate and multivariate analyzes of selected factors, a linear regression model was established for each parameter.

Results

319 patients were assessable. Interindividual variability in mobilization is poorly explained by patient characteristics, even if BMI, Rituximab, and indolent NHL diagnosis appear to have a positive influence on mobilization, and previous treatment with Lenalidomide, radiotherapy exposition, LH diagnosis, and female sex appear to have a negative influence on mobilization. Regarding the HSC collection, its quality is improved by the circulating CD34+ rate and the use of Cyclophosphamide for mobilization, while an induction containing IMiD (Lenalidomide and Thalidomide) seems to lower its quality.

Conclusion

These results enable us to target factors which need to be taken into account for HSC collection optimization. However prospective studies remain necessary to validate their influence.

INTRODUCTION

L'autogreffe est apparue en France il y a maintenant 40 ans, à l'hôpital Saint-Antoine de Paris, dans le traitement d'un patient atteint d'une leucémie aigüe, en rechute et sans espoir de rémission. Un prélèvement de sa propre moelle osseuse a été congelé et réinjecté quelques mois plus tard, lui apportant ainsi les cellules souches, précurseurs des éléments du sang, indispensables à sa guérison. Cette technique a depuis permis de soigner plusieurs milliers de malades atteints de leucémies aigües myéloblastiques mais également de myélomes et certains types de lymphomes.

Le principe, paraissant plutôt simple, a connu des améliorations majeures grâce aux avancées technologiques et aux progrès de la médecine, notamment sur la techniques de conservation des greffons améliorant leur qualité. En 1985, l'autogreffe explose grâce à l'arrivée de la cytophérèse, technique permettant de prélever les cellules souches dans le sang et d'abandonner les ponctions de moelle (au niveau des crêtes iliaques) sous anesthésie générale. Cela a donc impliqué le développement de différentes techniques de « mobilisation des cellules souches », permettant d'augmenter la quantité de cellules souches disponibles dans le sang.

En 2009 apparaît un nouveau médicament, le plerixafor, initialement découvert et testé dans le traitement du VIH. Sa fonction première est de permettre la mobilisation de cellules souches dans le sang et en grande quantité. Son coût particulièrement élevé et l'imprécision de l'indication pour laquelle ce médicament est autorisé laissent penser que sa place dans la stratégie de mobilisation mérite d'être mieux définie.

Pour cette raison, il est majeur de cibler au mieux la catégorie de patients pouvant en bénéficier, afin d'en optimiser l'utilisation et d'en préciser l'indication.

A partir d'une cohorte de patients du CHU de Toulouse, ce travail s'est intéressé à l'étude de différents facteurs intrinsèques et extrinsèques au patient, susceptibles d'influencer la mobilisation de cellules souches ainsi que son recueil.

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

I. Généralités sur la greffe de CSH

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapeutique introduite vers 1975. Elle doit son apparition aux avancées des techniques de typage HLA (1970-1980), aux immunosuppresseurs (découverte de la ciclosporine en 1981) et à la cryoconservation (1980). Anciennement appelée greffe de moelle osseuse, on parle désormais de greffe de CSH car les cellules prélevées peuvent provenir de plusieurs sources : la moelle osseuse mais également le sang périphérique ou le placenta (sang de cordon). En parallèle, la loi de bioéthique de 1994 a permis à la moelle osseuse d'être considérée comme un organe ; la nouvelle loi du 6 août 2004 utilise désormais le terme de cellules souches hématopoïétiques (d'origine médullaire, du sang périphérique et placentaire) et l'inclut dans la catégorie des produits cellulaires à visée thérapeutique.

Les CSH, fabriquées dans la moelle osseuse, assurent le renouvellement et l'homéostasie des tissus de l'organisme tout au long de l'existence. Ces cellules sont dites multipotentes ou somatiques, pouvant se différencier en un nombre limité de cellules : les cellules sanguines et immunes qui regroupent les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes (voir **Figure 1**).

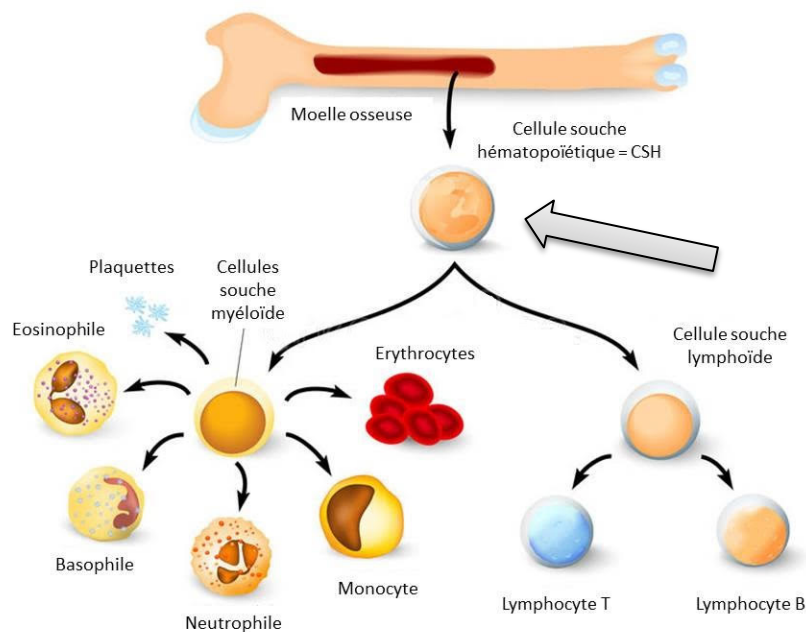


Figure 1 : Cascade de différenciation des CSH dans la moelle osseuse (1)

L'autogreffe de CSH est un type de greffe dont les cellules à greffer proviennent du malade lui-même. En oncologie et onco-hématologie, son principal but est d'assurer la reconstitution du tissu hématopoïétique après un traitement par radiochimiothérapie visant à éradiquer une masse tumorale, mais dont la toxicité hématologique serait létale sans le support de la greffe. A proprement parler, la procédure globale s'intitule « Chimiothérapie haute dose avec le soutien thérapeutique des cellules souches », mais est appelée plus familièrement « Autogreffe » ou « Greffe de cellules souches autologues ».

En 2016, selon l'Agence de Biomédecine, 76 centres français ont réalisé des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques et 3043 patients ont reçu un ou plusieurs greffons de CSH soit 3151 greffes autologues. Dans 99,9% des cas, le greffon est constitué de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique. Depuis les 10 dernières années en France, l'activité d'autogreffe montre une augmentation modérée de 16% (voir **Figure 2** ci-après) (2).

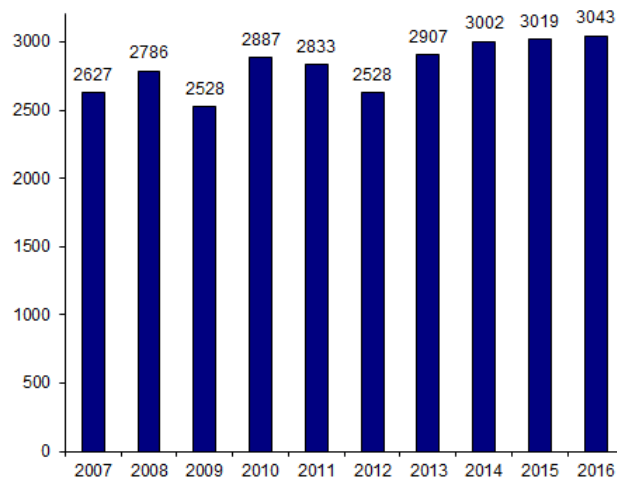


Figure 2 : Evolution du nombre de patients ayant eu une autogreffe de CSH (Activité nationale de Greffe parmi 76 centres français) (Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, Agence de Biomédecine, 2016)

Parmi les 3043 patients autogreffés, 2194 (72%) ont eu leurs données saisies dans la base européenne ProMISe (base de données internationale coordonnée par la

Société Européenne de Greffe de Moelle, EBMT), permettant de connaître la répartition des indications d'autogreffe (voir **Tableau I** et **Figure 3** ci-après).

Tableau I : Evolution de l'activité de l'autogreffe de CSH, selon le type d'indication (Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, Agence de Biomédecine, 2016)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de greffes autologues	3105	3095	3176	3121	2949	2860	2951	2675	3041	2995	2766	3034	3118	3125	3151
Nombre de patients	2693	2695	2814	2777	2669	2627	2786	2528	2887	2833	2630	2907	3002	3019	3043
Proportion d'hémopathies (%)	86.6	86.7	87.8	88.3	88.5	88.8	89.4	90.2	90.4	89.2	91.1	90.8	90.8	93.6	94.2
Proportion de tumeurs solides (%)	13.0	13.0	12.0	11.5	11.4	10.9	10.3	9.5	9.3	10.6	8.6	8.9	8.7	6.1	5.5
Proportion de maladie auto-immune (%)	0.4	0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3

Source : Base ProMISe (extraction du 10 juin 2017)

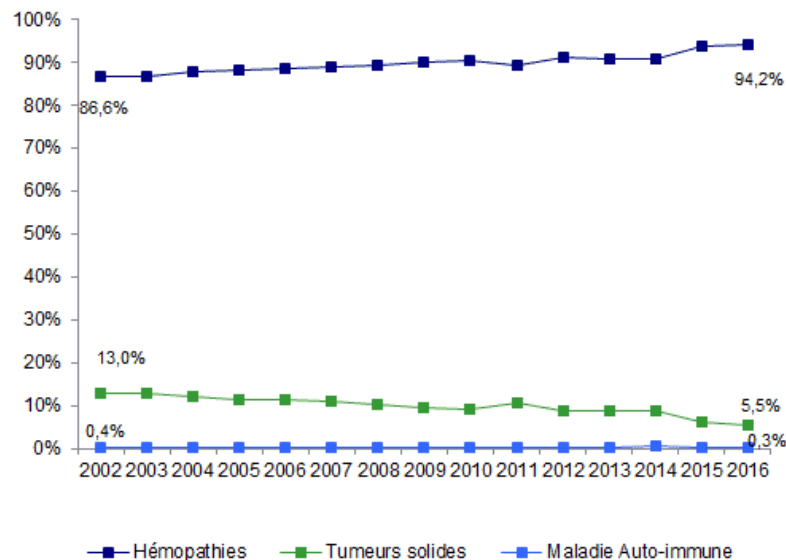


Figure 3 : Evolution de la répartition des indications d'autogreffe de CSH, Agence de Biomédecine, 2016

Les indications majeures d'autogreffe restent les lymphomes et les myélomes, représentant respectivement 41,9% et 53,3% des indications d'autogreffe en cas d'hémopathie. Pour les tumeurs solides, l'autogreffe est réalisée majoritairement dans le cadre de neuroblastomes, d'autres tumeurs du système nerveux ou de tumeurs germinales (voir **Figure 4** et **5** ci-après).

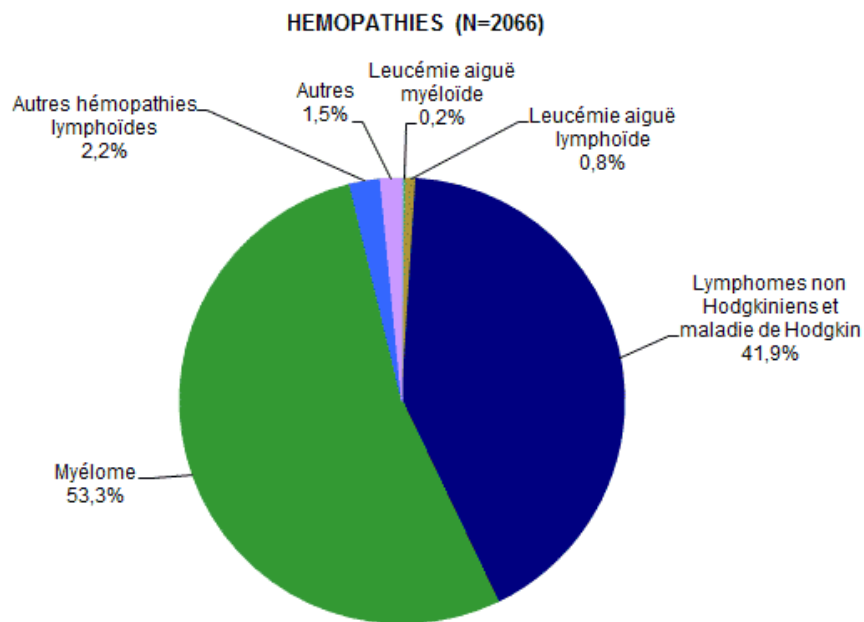


Figure 4 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2016 (hémopathies), Agence de Biomédecine, 2016

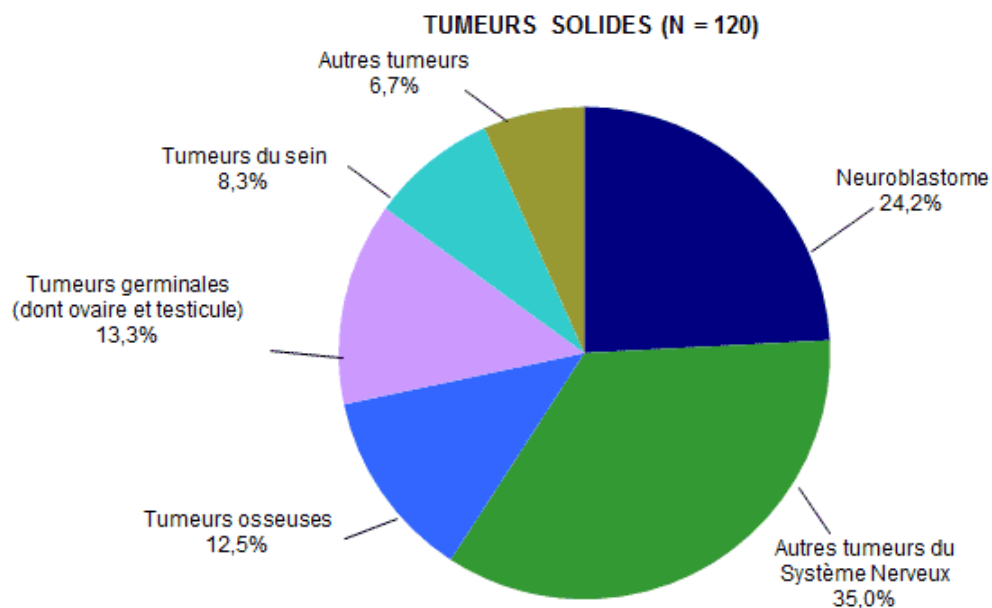


Figure 5 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2016 (tumeurs solides), Agence de Biomédecine, 2016

II. Place au sein de l'oncologie et de l'onco-hématologie

A. Myélome multiple

Le myélome multiple représente 1% des cancers (tous types confondus) et environ 10% des hémopathies malignes. En Europe, l'incidence s'établit à 4,5-6/100 000 cas/an, avec un âge médian de découverte de 72 ans. Il s'agit d'une hémopathie maligne touchant un type de globules blancs : les plasmocytes, cellules responsables de la production d'anticorps. La maladie débute par un seul plasmocyte anormal, qui se divise et se multiplie à l'identique de manière incontrôlée. Ils ne synthétisent plus qu'un seul type d'anticorps spécifique, appelé protéine ou immunoglobuline monoclonale. Les conséquences cliniques qui en découlent sont : un système immunitaire affaibli, dû à ces protéines non fonctionnelles et à la diminution de plasmocytes normaux qui produisent les anticorps nécessaires à la défense de l'organisme ; la diminution des autres lignées sanguines, les plasmocytes anormaux se développant au détriment des autres cellules ; une destruction de l'os accrue provoquée par des cellules activées par les plasmocytes anormaux ; et une insuffisance rénale engendrée par des dépôts de plasmocytes anormaux après leur passage dans les reins (3).

Depuis les 20 dernières années, le devenir des patients atteints de myélome multiple s'est considérablement amélioré grâce notamment, à l'arrivée de nouvelles thérapeutiques telles que bortézomib, thalidomide et lénalidomide. La stratégie thérapeutique du myélome repose sur 3 phases distinctes successives : Induction, Consolidation et Maintenance. La consolidation par chimiothérapie haute dose (dite intensive) suivie d'une autogreffe de cellules souches a été développée dans les années 1980 et est maintenant considérée comme le « Gold standard » du traitement en première intention des patients « jeunes » (âge <65 ans et sans comorbidité) (4).

En 1996, le groupe IFM (Intergroupe Français du Myélome) est le premier à mener un essai multicentrique randomisé montrant la supériorité du traitement intensif chez les malades âgés de moins de 65 ans. Il a été montré, selon l'analyse en intention de traiter (ITT), que l'autogreffe de moelle osseuse augmente de manière significative le taux de rémission complète ainsi que la survie globale et survie sans progression, comparativement à la chimiothérapie conventionnelle (5). Par la suite, 4 études ont

permis de confirmer ces résultats. Il en ressort une supériorité significative du taux de rémission complète et de la durée médiane de survie sans progression (prolongée de 5 à 13 mois) dans le bras de patients ayant reçus une autogreffe de cellules souches avec intensification de traitement (6) (7).

En 2017, le réseau de professionnels de santé de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) a mis à jour les recommandations de bonnes pratiques cliniques autour du myélome multiple (4). Les traitements de première ligne du myélome multiple symptomatique (hors essais cliniques) sont représentés dans le diagramme ci-après (voir **Figure 6**).

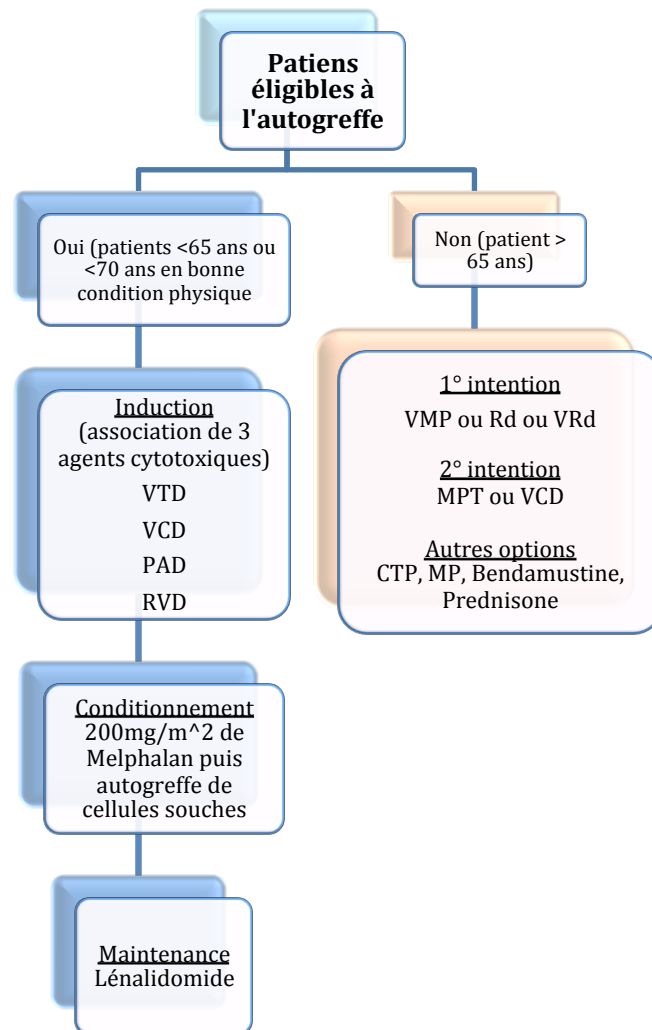


Figure 6 : Lignes de traitement du Myélome multiple (hors essais cliniques) CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexaméthasone) ; MP(melphalan, prednisone) ; MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) ; PAD (bortézomib, doxorubicine) ; Rd (lenalidomide, dexaméthasone faible dose) ; RVD (lénalidomide, bortézomib, dexaméthasone) ; VCD (bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone) ; VMP (bortézomib, melphalan, prednisone) ; VRd (lenalidomide, dexaméthasone faible dose, bortézomib) ; VTD (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone)

En parallèle, de nombreux essais cliniques de première ligne sont en cours dans le myélome multiple visant à tester l'association entre l'autogreffe et les nouvelles thérapies innovantes. L'essai IMF/DFCI 2009, dont l'hôpital universitaire de Toulouse a été promoteur, a évalué l'association de l'autogreffe au protocole de chimiothérapie VRD (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone), en tant que traitement de première ligne du patient « jeune » (entre 18 et 65 ans) (8). Les résultats de cette étude sur 700 patients ont été publiés en avril 2017 et relatent un gain significatif de survie sans progression (50 vs 36 mois, $p < 0,001$), un pourcentage de patients en réponse complète plus élevé (59% vs 48%, $p < 0,03$) ainsi qu'un pourcentage de patients ayant une maladie résiduelle indétectable plus élevé (59% vs 48%, $p < 0,03$) dans le bras incluant l'autogreffe, contre la chimiothérapie seule. Il n'a cependant pas été démontré de différence significative entre les deux groupes sur la survie à long terme.

Le daratumumab, déjà autorisé en monothérapie dans le traitement du myélome en rechute ou réfractaire, et en association pour le traitement de seconde ligne, est également en développement en 1^{ère} ligne. En effet, l'essai CASSIOPEIA (IFM promoteur), mené actuellement,(9) évalue l'autogreffe en association avec le protocole de chimiothérapie VRD + daratumumab. Le daratumumab est un anticorps ciblant la protéine CD38, située à la surface des plasmocytes anormaux. Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles.

B. Lymphomes

Les lymphomes Hodgkiniens (LH) et non Hodgkiniens (LNH) constituent un groupe hétérogène de tumeurs malignes. Il s'agit d'une atteinte du système immunitaire causée par la prolifération anormale d'un type de lymphocytes. Le terme de « lymphome » regroupe plusieurs sous-types de tumeurs, classées selon la nature du lymphocyte en cause (lymphocyte B, T ou NK), et son stade de différenciation. Ces maladies peuvent alors se développer dans différentes parties du corps : ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse ou dans le sang. L'incidence s'élève à 33,65/100 000 personnes/an pour tous types de lymphomes, 26,13 pour les lymphomes B, 2,67 pour les lymphomes de Hodgkin et 1,79 pour tous types de lymphomes T. Les stratégies thérapeutiques des lymphomes sont très variées en fonction du type de lymphome concerné (10).

1. Lymphomes non Hodgkiniens (LNH)

- **LNH indolents**

Les LNH sont définis par le type de cellules impliquées (lymphocytes B ou T), la vitesse d'évolution de la tumeur (le grade) et l'extension du lymphome dans le corps (le stade). En fonction du grade, on distingue deux groupes de LNH : les lymphomes indolents qui ont une évolution lente et les agressifs qui évoluent plus rapidement. Les LNH indolents représentent un tiers des LNH, ils incluent le lymphome folliculaire (le plus courant), le lymphome lymphocytaire, le lymphome de la zone marginale et le lymphome lymphoplasmocytaire. Bien que la survie reste élevée, les lymphomes indolents sont caractérisés par des rechutes fréquentes de la maladie.

Un essai randomisé publié en 1995, réalisé sur des patients en rechute de LNH de risque intermédiaire et haut risque, montre une amélioration significative du taux de réponse et de la survie sans événement à 5 ans obtenus grâce à l'intensification de traitement puis autogreffe, en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle (11). L'autogreffe devient alors le traitement standard des patients en rechute, ayant une maladie réfractaire ou un lymphome de haut risque.

Depuis sa découverte, le rituximab (R), anticorps anti-CD20, associé à des agents cytotoxiques tels que les agents alkylants, les anthracyclines, les agents anti mitotiques ou les analogues de purines, est devenu le traitement standard du lymphome. L'avantage principal de ces traitements est d'induire une forte réponse à l'induction, bien qu'ils ne soient pas curatifs. La survie a été augmentée de 15 ans depuis les 10 dernières années grâce à l'innovation thérapeutique. L'arrivée de ces thérapies innovantes a alors remis en question le rôle de l'autogreffe dans la prise en charge des lymphomes en rechute. La rechute de la maladie deux ans après un traitement par protocole R-CHOP est connue pour être un facteur de très mauvais pronostic. Les meilleures solutions thérapeutiques de sauvetage doivent alors être proposées. Selon des études rétrospectives, l'autogreffe semble être la meilleure option à ce jour (12). Il en va de même pour le traitement des lymphomes folliculaires transformés en lymphomes agressifs (13,14). Cependant, aucun essai prospectif n'a encore comparé l'efficacité à long terme d'un traitement de maintenance par rituximab face à une consolidation par autogreffe (15).

A côté de cela, de nouvelles cibles donc de nouvelles thérapies arrivent dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes, pouvant faire rediscuter la place de l'autogreffe.

Il s'agit notamment de l'idélalisib, un inhibiteur de PI3Kinase. L'idélalisib a fait ses preuves dans les lymphomes B, mais engendre encore beaucoup de toxicités majeures inattendues. D'autres inhibiteurs de PI3Kinases plus sélectifs sont en cours d'évaluation (16).

- **Lymphomes B diffus à grandes cellules**

Les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) représentent 30 à 40% des LNH. Avant la découverte des anti-CD20, une trentaine d'études prospectives ont évalué le rôle de l'autogreffe en première ligne de traitement des patients atteints de LBDGC. Elles comparaient une chimiothérapie conventionnelle à l'autogreffe, suite à un protocole d'induction standard dans les 2 bras. Les résultats sont apparus assez contradictoires, 9 études ne montrant aucune différence entre les deux bras et 4 relatant une PFS et OS plus élevées pour le bras ayant reçu l'autogreffe (17). A l'arrivée du rituximab, la pertinence de l'autogreffe dans le traitement du LBDGC a été réévaluée. Chez des patients ayant un lymphome de risque intermédiaire ou de haut risque, deux récentes études comparant R-chimiothérapie seul avec R-chimiothérapie suivi d'une autogreffe ne montrent pas de bénéfice à proposer l'autogreffe en première ligne. (18) (19). En revanche, l'autogreffe reste toujours le traitement de référence des LBDGC réfractaires ou en rechute (20).

- **Lymphomes du manteau**

Les lymphomes du manteau (LM) font partie des lymphomes B agressifs, incurables sous chimiothérapie conventionnelle. L'âge médian de diagnostic est de 60 ans, avec une prédominance masculine. La courte médiane de survie (3 à 5 ans) ainsi qu'une évolution clinique inhabituellement agressive sont caractéristiques des LM de stade avancé. Des études rétrospectives et prospectives comparant un traitement par chimiothérapie intensive avec ou sans autogreffe ont été menées. L'une d'entre elles montre que sur 122 patients une consolidation faite par radiochimiothérapie myéloablatrice suivie d'une autogreffe augmente significativement la survie sans progression, avec une médiane de 39 mois, comparé à seulement 17 mois pour les patients bénéficiant du traitement de maintenance par interféron alpha. Les patients, inclus jusqu'à 65 ans, devaient être en rémission partielle ou totale à la suite du traitement d'induction pour être inclus dans cet essai (21).

Une intensification du traitement d'induction par alternance de R-CHOP et R-cytarabine, suivie par une autogreffe, a montré de meilleurs résultats que les chimiothérapies conventionnelles, comme le montre l'étude publiée par le groupe Nordique du lymphome (22). En effet, dans cette étude, les patients répondeurs ont reçu des protocoles d'intensification de chimiothérapies haute dose « BEAM » ou « BEAC » associés au rituximab, suivis d'une autogreffe. La survie globale et la survie sans progression à 6 ans étaient respectivement de 70 et 66%. Suite à ces résultats, l'autogreffe est devenue le traitement standard du patient jeune éligible atteint de lymphome du manteau, en rémission complète après une première ligne de traitement. Cependant, le suivi à long terme de ces patients (sur 15 ans) a récemment permis (2016) d'apporter de nouvelles données quant à l'impact des traitements par autogreffe. Des rechutes ont été observées selon un modèle continu et les courbes de survie sans progression n'atteignent pas de plateau de stabilisation. Ces résultats ne permettent donc pas de dire que l'autogreffe représente une approche curative des lymphomes du manteau (23).

2. Lymphomes hodgkiniens (LH)

Les lymphomes de Hodgkin font partie des lymphomes ayant le meilleur taux de guérison, estimé à 80%. Moins d'un quart des patients auront une maladie réfractaire et un tiers des patients en rémission complète après une première ligne de traitement rechuteront. La majeure partie des patients atteints de LH est guérie grâce aux protocoles de chimiothérapies standard recommandés. Cependant, pour les patients en rechute ou présentant une maladie réfractaire à une 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie, l'intensification de traitement suivie de l'autogreffe de CSH est devenue le traitement de choix, après avoir prouvé une amélioration significative de la survie sans progression (24). En ce qui concerne les protocoles de chimiothérapie pré-autogreffe (protocoles de conditionnement), on trouve usuellement les protocoles ICE, DHAP, ESHAP, GDP, GVD et IGEV, sans que l'un d'entre eux ne montre une supériorité (25).

Plus récemment, grâce à l'arrivée des nouvelles thérapies ciblées, notamment le brentuximab, les taux de réponses complètes pré-autogreffe se sont améliorés. Le brentuximab védotin (BV) est un anticorps monoclonal type IgG chimérique recombinant ciblant le CD30, lié à un poison du fuseau, le MMAE (monométhyl auristatine E). Des protocoles de conditionnement associant brentuximab aux

chimiothérapies conventionnelles ont été étudiés : BV-ICE (26), BV-ESHAP (27), BV-DHAP (28). Les résultats préliminaires montrent un taux de RC entre 69 et 90%, avec 75 à 100% des patients ayant reçu une autogreffe de CSH. Des études de suivi à long terme sont nécessaires, mais ces premiers résultats restent encourageants.

Les cellules des lymphomes de Hodgkin expriment fortement le ligand PD-1. La voie PD-1/PDL-1 est impliquée dans l'épuisement de l'infiltration tumorale ainsi que dans la formation d'un microenvironnement immunosuppresseur dans le LH. Les premières études impliquant les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 ont été réalisées sur des patients porteurs de LH réfractaires ou en rechute après autogreffe. Les résultats de plusieurs études s'accordent à montrer une augmentation franche du taux de réponse, sans rapporter de toxicités majeures (29–33). Basé sur l'efficacité remarquable de ces nouvelles thérapies anti PD-1, le nivolumab et pembrolizumab, les deux anticorps anti PD-1 disponibles aujourd'hui, ont reçu l'autorisation de commercialisation en monothérapie dans les LH en rechute ou réfractaire après une autogreffe et un traitement par brentuximab védotin. En revanche, le taux de réponse complète reste plutôt bas et des études de suivi à long terme sont attendues pour compléter les données sur ces nouvelles thérapies.

L'autogreffe reste en attendant le traitement standard des LH en rechute en tant que traitement de rattrapage (34).

Tableau II : Synthèse sur la place de l'autogreffe dans le traitement de lymphomes

<i>Type de Lymphomes</i>	<i>Place de l'autogreffe dans la stratégie thérapeutique du lymphome</i>	<i>Références bibliographiques</i>
<i><u>LNH indolent</u></i> <i>(représenté par le lymphome folliculaire)</i>	Traitement de référence du lymphome : - en rechute - réfractaire - de haut risque	(12-14)
<i><u>LNH agressif:</u></i> - <i>LBDGC</i>	Traitement de référence du lymphome : - en rechute - réfractaire	(20)
- <i>Lymphome du manteau</i>	- en rémission complète après une ligne de traitement, chez le patient jeune éligible	(22)
<i><u>Lymphome de Hodgkin</u></i>	Traitement de référence du lymphome : - en rechute - réfractaire	(24,25,34)

C. Leucémie aigue myéloïde (LAM)

La leucémie aigüe myéloblastique (=myéloïde) est un cancer qui prend naissance dans les cellules souches du sang. Les cellules souches ont la capacité de se transformer en plusieurs types de cellules, dites « blastiques » (ou blastes), ayant des fonctions distinctes. Le terme « aigüe » décrit une progression rapide, et « myéloblastique » fait référence aux cellules blastiques de type myéloïde, ayant pour fonction de se transformer en globules rouges, globules blancs ou plaquettes. En cas de LAM, la moelle osseuse produit trop de cellules blastiques myéloïdes qui empêchent alors la production normale des autres lignées sanguines.

Bien que la grande majorité des patients atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) soit parvenue à une rémission complète (RC) suite à une chimiothérapie d'induction, le risque de rechute reste particulièrement prononcé au sein des patients âgés ou des patients présentant certaines anomalies cytogénétiques et moléculaires (35) (36). Depuis les 30 dernières années, les avancées scientifiques ont permis d'améliorer le devenir de ces patients en rémission complète et leur prise en charge post-rémission. Ainsi ces avancées notamment sur la greffe de cellules souches en ont fait un réel outil de sauvetage (37–39).

La caractérisation de la prise en charge post-rémission a fait l'objet de nombreux débats. Généralement, les recommandations chez l'adulte en RC de LAM proposent une chimiothérapie de consolidation pour les maladies à risque « favorable » et réserve l'allogreffe de CSH aux LAM à risque « défavorable » ; il y a beaucoup plus d'incertitudes concernant les patients atteints de LAM à risque intermédiaire.

Dans les années 90, l'autogreffe fut évaluée en tant que traitement de consolidation des LAM (40–43). Dans ces études, l'autogreffe était comparée à l'allogreffe, la chimiothérapie intensive, ou à un placebo. A ce moment-là, les cellules étaient prélevées à partir de la MO. Selon les résultats, aucune différence sur la survie globale entre l'allogreffe et l'autogreffe ne fut démontrée, bien que beaucoup d'autres études aient démontré une meilleure survie sans progression chez les patients allogreffés. Le principal biais de ces études était le fait d'analyser en ITT, qui a laissé une forte différence entre patients devant recevoir le traitement et ceux qui l'ont réellement eu.

Grâce à l'effet GVL (réaction du greffon contre la tumeur), l'allogreffe devrait être l'option thérapeutique de choix, mais sa toxicité était importante. En effet, la mortalité liée au traitement ainsi que les GVHD (maladie de greffon contre l'hôte) ont limité son utilisation. L'autogreffe n'a pas l'avantage d'engendrer une GVL, et la rechute de la maladie reste le principal point faible de cette option. Mais ici, la mortalité liée au traitement reste relativement basse et on ne retrouve donc pas de GVHD. C'est la raison pour laquelle il était nécessaire d'étudier l'avantage de la pratique de l'autogreffe face aux pratiques recommandées actuelles : la chimiothérapie intensive et l'allogreffe.

Aux Etats-Unis, l'autogreffe ne fait pas partie des traitements standard des LAM. Elle est cependant bien plus pratiquée en Europe. L'EBMT a enregistré les données de 27000 patients ayant reçu une autogreffe dans le cadre de leucémie aigüe, majoritairement des LAM (44). Cependant, ces études ont montré une forte mortalité liée au traitement (entre 14 et 18%) qui, de nos jours, a fortement diminué (autour de 1%) (45).

Durant les 2 dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à l'autogreffe et à sa place dans la stratégie thérapeutique des LAM. Beaucoup sont des études rétrospectives, basées sur des données sélectionnées à partir de registres. Les conclusions sont plutôt inattendues et relatent une survie globale similaire à la chimiothérapie ou à l'allogreffe, notamment chez les patients à risque intermédiaire.

L'avantage du prélèvement sur MO par rapport au sang périphérique n'est pas tout à fait démontré, mais il semblerait que la chimiothérapie de conditionnement par busulfan associée au melphalan haute dose soit plus efficace que l'association busulfan + cyclophosphamide (45).

Récemment, de nouvelles études décrivent une mortalité liée au traitement fortement abaissée et de meilleurs résultats concernant la pratique de l'autogreffe dans les LAM en première RC. C'est pourquoi de nouvelles questions autour de l'autogreffe chez les patients en post-rémission ont émergé (46).

D. Tumeurs solides : les cancers germinaux

(Les cancers germinaux réfractaires sont définis par une maladie en rechute ou persistante après au moins une ligne de traitement à base de Cisplatine)

Les cancers germinaux sont des cancers issus de la transformation de cellules primitives, destinées à donner les ovules chez la femme, ou les spermatozoïdes chez l'homme. Elles sont localisées le plus souvent aux organes génitaux mais peuvent également être situées au niveau du cerveau, du médiastin ou de la région sacro-coccygienne. Les sites tumoraux variés, la symptomatologie différente, l'histologie liée à l'âge de survenue et la composition de plusieurs types de tissus en font des tumeurs globalement complexes (47).

Les tumeurs germinales représentent 90 à 95% des cancers du testicule (5% représentant les tumeurs non germinales, formées à partir d'autres cellules comme les métastases testiculaires de cancers venant d'autres organes). Dans la plupart des cas, le taux de guérison atteint quasiment 100% et en fait donc une des tumeurs malignes de cellules germinales les plus curables, même dans les cas de maladies réfractaires ou métastatiques. Le cancer du testicule représente 1 à 2% des cancers chez l'homme, et 3,5% des tumeurs urologiques. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme jeune (après 15 ans et avant 50 ans). Il existe deux types de cancer germinale du testicule : 60-70% regroupent les tumeurs *non séminomateuses* à savoir carcinome embryonnaire, choriocarcinome, tératome, entre autres ; 30-40% englobent les tumeurs *séminomateuses* dont les séminomes typiques en majorité. En fonction du type de cancer, les traitements seront différents, comme par exemple les tumeurs séminomateuses, particulièrement sensibles à la radiothérapie. L'ablation du testicule est le premier temps du traitement. Une fois enlevé, il faudra déterminer le type exact de la tumeur (par examen anatomo-pathologique) qui orientera alors le type de traitement complémentaire (48).

Grâce à l'utilisation et l'optimisation des traitements par chimiothérapie à base de sels de platine depuis plusieurs décennies, le taux de survie globale à 5 ans avoisine aujourd'hui les 95% quel que soit le type histologique (séminome ou non). Dans les cancers des testicules disséminés, 70 à 75% de guérison sont obtenus grâce à la chimiothérapie par sel de platine, 20 à 25% de plus avec la chimiothérapie de rattrapage

standard. Chez les patients atteints de maladie précoce à faible risque n'ayant pas eu de chimiothérapie post-ablation, le taux de réponse aux chimiothérapies de 1^{ère} intention en rechute reste élevé et la probabilité de développer une maladie réfractaire est plutôt faible. Les cancers germinaux des testicules sont très chimiosensibles et les maladies réfractaires traitées restent curables. Cependant, presque 50 à 60% des hommes ayant un mauvais pronostic au diagnostic rechuteront et auront besoin de traitements supplémentaires.

La réponse à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie et la durée de cette réponse représentent les facteurs pronostiques les plus importants. En revanche, les patients qui progressent pendant ou dans le mois suivant la fin du premier cycle de chimiothérapie, et ceux qui progressent après plusieurs lignes de chimiothérapies basées sur les sels de platine représentent les maladies réfractaires de haut risque. Ils ont donc un mauvais pronostic. Le type histologique, la localisation anatomique, le caractère métastatique de la tumeur, les marqueurs sériques tumoraux (AFP) et la durée de la rémission font également partie des facteurs pronostics (49).

La prise en charge des rechutes après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie repose sur deux options : le rattrapage par protocole de chimiothérapie conventionnelle (a) ou la chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe (b).

(a) 3 combinaisons possibles pour les patients en rechute non réfractaires aux sels de platine: l'association ifosfamide + cisplatine combinée à soit paclitaxel (TIP), soit vinblastine (VeIP) ou etoposide (VIP). Ces protocoles sont actuellement évalués en essai clinique de phase 1 et 2, mais n'ont pas été comparés entre eux (50–57). La prise en charge thérapeutique après un traitement par VIP n'est pas définie, mais peut être une chimiothérapie haute dose avec autogreffe, ou de nouvelles association de chimiothérapie comme gemcitabine, paclitaxel et oxaliplatine ou cisplatine (51,52,54).

(b) Les données sont assez pauvres car la plupart des études disponibles ont été menées sur des populations de patients non randomisés. Un essai clinique randomisé de phase 3 (appelée IG-94) (58) a comparé la chimiothérapie conventionnelle (4 cycles de VeIP ou VIP) à la chimiothérapie haute dose, à savoir 3 cycles de VeIP ou VIP suivi par carboplatine, etoposide, cyclophosphamide haute dose et d'une autogreffe, mais n'a pas montré de différence significative entre les 2 bras de traitements. Parmi les 280 patients en rechute après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie inclus dans l'essai, le taux de réponse

s'élève à 67% pour la chimiothérapie conventionnelle contre 75% l'autogreffe ($p=0,23$) ; 35 vs 42% ($p=0,16$) pour la survie sans progression à 3 ans, et 53% pour la survie globale dans les 2 bras. Enfin, l'autogreffe était associée à 9 décès par toxicité, contre 4 pour la chimiothérapie conventionnelle.

En revanche, une revue multicentrique internationale rétrospective, regroupant 1594 patients recevant de la chimiothérapie conventionnelle ou le protocole d'autogreffe suite à une rechute après traitement par cisplatine + etoposide, relatent des résultats différents. Le pourcentage de patients recevant une autogreffe diffère selon les pays, tout comme le type de chimiothérapie haute dose utilisée. Au total, 773 patients ont reçu une chimiothérapie conventionnelle et 821 ont été autogreffés. La survie sans progression à 2 ans et la survie globale à 5 ans sont apparues supérieures dans le bras des patients autogreffés par rapport à celui des patients ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle (50 vs 28%, et 53 vs 41% respectivement). L'autogreffe s'est montrée supérieure en termes de survie globale et sans progression dans tous les groupes pronostics de patients, excepté chez ceux à faible risque (59).

Depuis mars 2015, le groupe « Alliance for Clinical trials in Oncology », sponsorisé par le « National Cancer Institut » et regroupant 10 000 experts scientifiques à travers les Etats-Unis et le Canada, cherche à déterminer la stratégie de traitement optimale pour les cancers germinaux du testicule en rechute. En France, le groupe GETUG (groupe d'étude des tumeurs urogénitales) au sein d'UNICANCER y participe. L'essai TIGER randomisé de phase 3, incluant uniquement des hommes de plus de 14 ans (15 ans en France) compare la chimiothérapie conventionnelle (TIP) à la chimiothérapie haute dose (TI-CE). Suite à l'échec de l'essai IG-94 avec un seul cycle de chimiothérapie haute dose, l'essai TIGER tente ici 3 cycles de chimiothérapie haute dose suivis de l'autogreffe. La survie sans progression à 2 ans est l'objectif primaire, la survie globale à 3 ans le secondaire. Le design de l'étude est présenté dans le diagramme ci-dessous (voir **Figure 7**). Les résultats de cette étude sont espérés d'ici à 2024 (60).

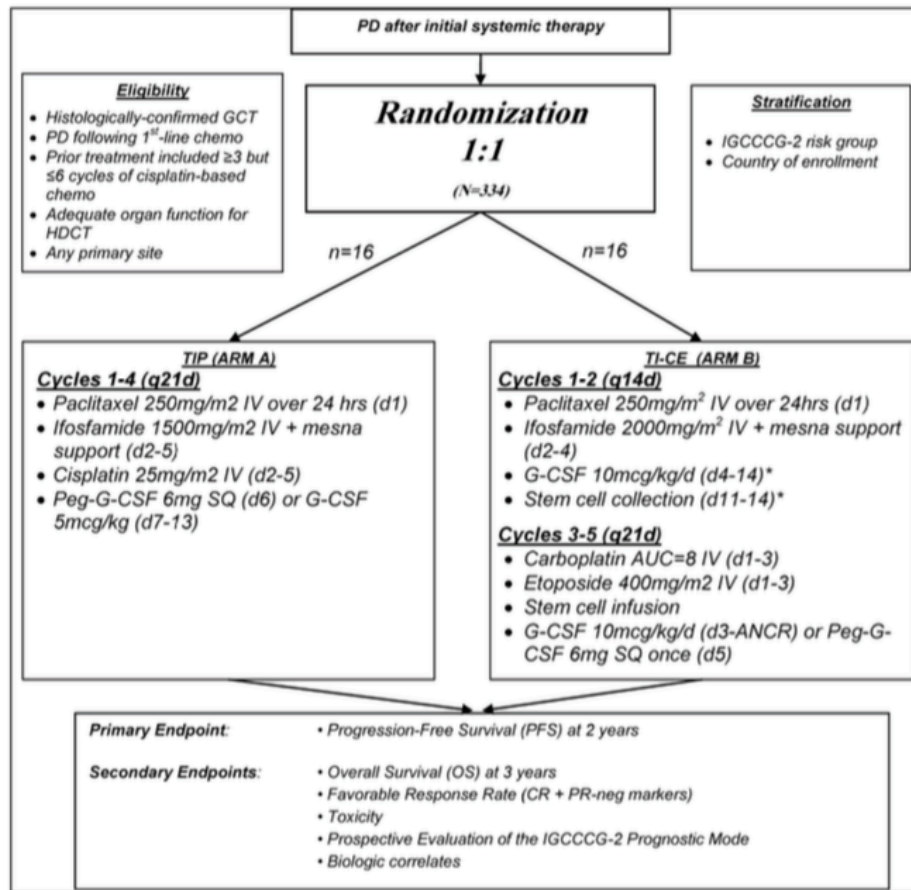


Figure 7 : Vue d'ensemble de l'étude TIGER résumant les schémas thérapeutiques

Le protocole TI-CE avait été précédemment évalué dans un essai de phase 2 comprenant un seul bras de traitement de 48 patients ayant un carcinome germinal de testicule en progression, de mauvais pronostic après une chimiothérapie initiale. Dans cette étude, 23 patients avaient obtenu une réponse complète avec le protocole TI-CE et 3 patients supplémentaires après le protocole ainsi qu'une résection chirurgicale de la maladie résiduelle. Le taux de réponse complète s'élevait alors à 55% (61).

E. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes (MAI) résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire, où les cellules (lymphocytes) et substances de défense (anticorps) s'attaquent à des éléments du soi comme s'il s'agissait de corps étrangers. Ce dysfonctionnement regroupe au moins 80 maladies. Le traitement des maladies auto-immunes repose sur trois points : supprimer les anticorps pathogènes (grâce à la plasmaphérèse), éviter leur production en agissant sur l'activation des lymphocytes et la synthèse de cytokines (à travers l'administration d'immunosuppresseurs tels que les

corticoïdes, la cyclosporine A, etc....) et de façon plus subtile, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (grâce aux immunomodulateurs). Plus récemment, des autogreffes de CSH ont été proposées pour traiter les formes graves et rebelles de certaines MAI. Le but est d'éliminer la production de lymphocytes auto-réactifs par une immunosuppression très forte et de réinjecter des cellules souches sélectionnées pour restaurer un système immunitaire moins auto-immun. Un article du Bone Marrow Transplant de 2015 fait la revue des pathologies concernées (62). Plus précisément, l'autogreffe devrait être considérée comme option thérapeutique chez les patients atteints de maladie auto-immune en cas de :

- Sclérodémie systémique datant de :
 - o Moins de 5 ans depuis l'apparition des premiers symptômes « pseudo-Raynaud », d'un score cutané Rodnan supérieur ou égal à 15 et des atteintes respiratoires (capacité pulmonaire de diffusion du CO et/ou capacité vitale forcée inférieure ou égale à 80% des maladies pulmonaires interstitielles prédites et prouvées en TDM haute résolution), cardiaques (avec conduction ou troubles du rythme, péricardite) ou rénales,
 - o Moins de 2 ans et aucun dysfonctionnement majeur des organes tels que définis ci-dessus.
- Sclérose en plaque en phase rémittente-récurrente, présentant une activité inflammatoire clinique élevée, également sur IRM, avec une détérioration rapide malgré l'utilisation d'une ou plusieurs lignes de traitements approuvées ; les formes de maladie « maligne » (Marburg) et progressive secondaire, seulement lorsqu'une activité inflammatoire est encore évidente, avec des rechutes cliniques et/ou de nouvelles lésions T2 sur IRM après deux balayages successifs, avec un handicap persistant et accru l'année précédente, et avec une limite supérieure EDSS de 6,5, sauf pour la forme maligne (niveau II).
- Lupus érythémateux disséminé au début de la maladie, avec une activité soutenue ou récurrente définie par une catégorie BILAG A, et des signes rénaux (avec clairance de la créatinine de 430 ml/min/m^2 sur biopsie rénale de moins de 12 mois montrant une glomérulonéphrite de classe III ou IV de l'OMS), neurologiques, cardiovasculaires ou pulmonaires, une vascularite ou une cytopénie auto-immunes après 6 mois de traitement standard, comprenant du mycoférolate mofétil ou cyclophosphamide avec ou sans anti-CD20 (niveau II)

- Maladie de Crohn réfractaire aux agents immunosuppresseurs et aux anticorps monoclonaux anti-TNF, avec une activité endoscopique ou scanographique soutenue, ou une maladie étendue dans laquelle la résection chirurgicale expose le patient au risque de syndrome de l'intestin grêle, ou une maladie réfractaire de côlon avec des lésions péri anales où la coloprotectomie avec stomie définitive n'est pas acceptée par le patient (niveau II).
- Cytopénies auto-immunes, soit une thrombocytopénie immunitaire, soit une anémie hémolytique auto-immune, soit un syndrome d'Evans réfractaire à au moins deux lignes de traitements (y compris le rituximab et les antagonistes des récepteurs TPO pour la thrombocytopénie immune (niveau II).

D'autres maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, la vascularite systémique, la dermatomyosite et la polymyosite peuvent être considérées comme des indications exceptionnelles. La polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et neuromyéélite optique, le diabète sucré de type 1, la maladie coeliaque réfractaire de type 2, les troubles du spectre autistique sont des indications encore plus rares dont l'expérience de l'autogreffe est relativement récente. Pour toutes ces indications, les patients ne devraient être traités que dans le cadre d'essais cliniques prospectifs approuvés (62).

III. Pratique de l'autogreffe et mobilisation du greffon

A. Principe de l'autogreffe

L'autogreffe est un support transfusionnel permettant d'éviter une longue période d'aplasie suite à une chimiothérapie lourde à haut risque de complications, en réinjectant un greffon de CSH.

Les CSH se retrouvent dans deux compartiments physiologiques : la moelle osseuse et le sang périphérique. Elles peuvent être alors prélevées directement à partir de la MO ou par cytophérèse dans le sang périphérique. Le prélèvement sur sang périphérique reste aujourd'hui la voie la plus utilisée car elle ne nécessite pas d'anesthésie générale, engendre beaucoup moins de douleurs que l'aspiration de moelle osseuse, moins de transfusions sanguines au moment de la régénération cellulaire post-greffe, et enfin des hospitalisations plus courtes donc un coût global moins important (63) (Voir **Figure 8 et 9**).

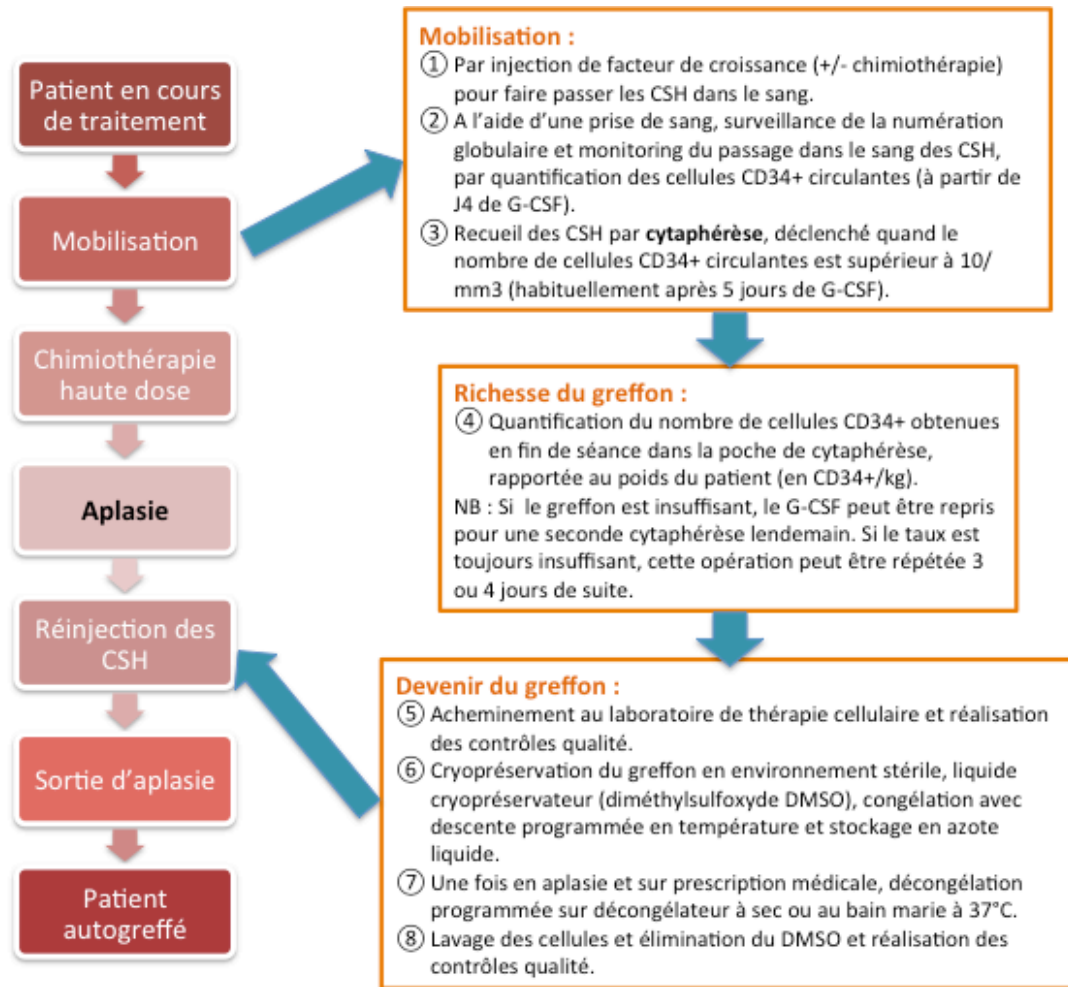


Figure 8 : Schéma explicatif d'un protocole d'autogreffe

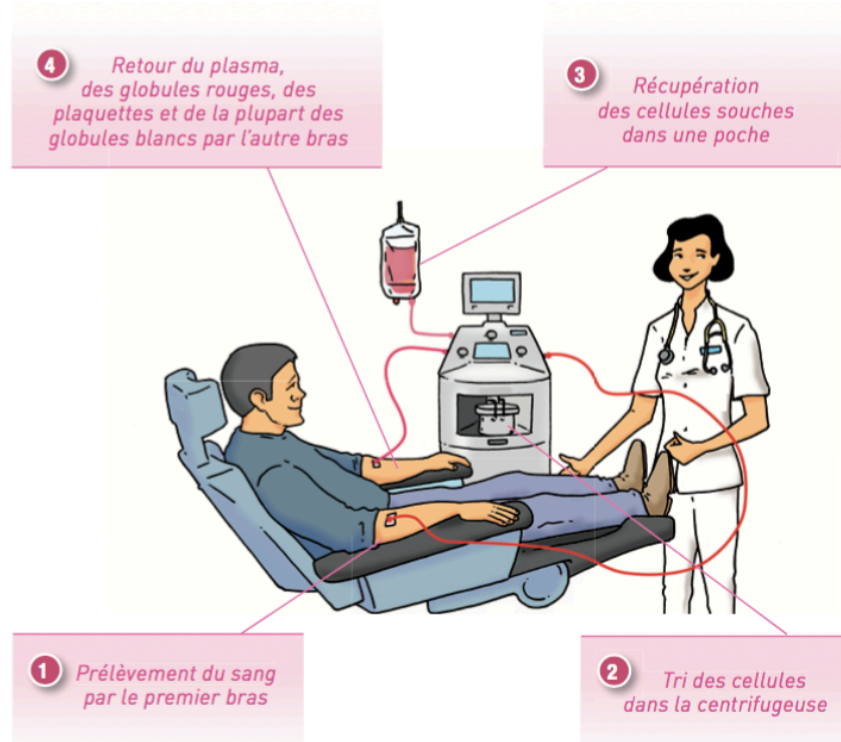


Figure 9 : Schéma explicatif d'une séance de cytaphérèse (recueil des CSH)

B. La mobilisation de CSH

Le recrutement des CSH et progéniteurs dans le sang périphérique se fait suite à un traitement par facteurs de croissance (G-CSF notamment), associés ou non à un agent cytotoxique. 2 techniques de mobilisations différentes sont donc possibles :

- 1) par des **facteurs de croissance** comme filgrastim, pegfilgrastim (Granulocyte-Colony Stimulating Factor ou G-CSF) ou sargramostim (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor ou GM-CSF), qui peuvent être utilisés seuls ou combinés, ou encore appelé la mobilisation en « steady-state »,
- 2) et par **chimio-mobilisation**, utilisant de la chimiothérapie suivie par des injections de facteurs de croissance (64).

1) Le G-CSF est donc l'agent de mobilisation le plus courant. Il est administré à la dose de 10µg/kg/jour, jusqu'à ce que le taux de cellules CD34+ circulantes cible soit atteint. Les séances de cytophérèse débutent uniquement après 5 jours de G-CSF, et peuvent être répétées jusqu'à obtenir une richesse de greffon acceptable (65). Les facteurs de croissance glycosylés (lenograstim) ou non glycosylés (filgrastim) ont été testés chez des patients ayant reçu des chimiothérapies, et des résultats similaires de rendement ont été rendus pour ces deux molécules (66). Le GM-CSF est beaucoup moins utilisé de par son efficacité moindre et une toxicité non négligeable par rapport au G-CSF (67). 38% d'échecs de mobilisation ont été rapportés avec l'utilisation du G-CSF en monothérapie, en première intention dans la mobilisation de cellules souches (68-71).

2) L'agent cytotoxique le plus utilisé est le cyclophosphamide (CM) (1 à 7 g/m²) (72). Dans le lymphome, la chimio-mobilisation fait généralement appel aux protocoles de chimiothérapie déjà utilisés en tant que ligne de traitement. En effet, les protocoles DHAP et ICE ont prouvé leur efficacité sur la mobilisation de CSH dans le lymphome, comparable à celle du cyclophosphamide (73,74).

On trouve dans la littérature des essais tentant d'explorer la meilleure association entre cyclophosphamide et G-CSF. La première étude prospective comparant l'effet de 5 puis 10 µg/kg/jour suite à une chimiothérapie par cyclophosphamide ne montre pas d'avantage clinique à utiliser 10 µg/kg/j (5 µg/kg/j se trouvant être la dose optimale) (75). Cependant ces résultats restent assez controversés. La plupart des centres utilisent 5µg/kg de G-CSF. Habituellement, le G-CSF est débuté 4-5 jours après la chimiothérapie,

ce qui amène la séance de cytophérèse à ne débiter que 10 jours après la fin des chimiothérapies.

Au fil du temps et des pratiques, la mobilisation par G-CSF seul est devenue d'usage courant au sein des établissements de santé, étant associée à une moindre toxicité et à une meilleure prévision des moments de recueil. Cependant, la chimio-mobilisation tend à fournir de meilleurs taux de cellules CD34+ circulantes, impliquant alors moins de séances de cytophérèse et surtout elle exerce une activité anti-tumorale.

C. Qualité de greffon : valeurs cibles de CD34+

Il n'existe pas de technique d'identification certaine des CSH. Le marqueur utilisé pour qualifier les greffons est l'antigène CD34. Plus le greffon sera riche en CSH, plus la reconstitution post-greffe de l'hématopoïèse sera meilleure et rapide.

Dans un organisme sain, le taux de cellules CD34+ ne dépasse pas 0,05% des globules blancs totaux. Leur nombre est multiplié de 5 à 15 fois suite à une chimiothérapie (76). Après administration de chimiothérapie combinée à du G-CSF, les cellules CD34+ peuvent représenter jusqu'à 6% des globules blancs totaux (77).

La quantité et la qualité des CSH dans le greffon sont liées à une bonne prise de la greffe, mais aussi à une régénération cellulaire plus rapide, des temps d'hospitalisation écourtés, des taux de transfusion sanguine diminués et un risque infectieux minimisé (78). Pour une autogreffe, le taux minimal de cellules CD34+ a été évalué à **2.10⁶ CD34+/kg** par greffon. **5.10⁶ CD34+/kg** représente la dose idéale qualitativement et quantitativement. Des doses au-delà de 6.10⁶ CD34+/kg ont été associées à des récupérations plus rapides et des survies globales augmentées (79,80). En France, le Haute Autorité de Santé (HAS) qualifie de convenable si le greffon est supérieur à 5.10⁶ CD34+/kg, et précise que la greffe reste possible entre 2 et 5.10⁶ CD34+/kg (81).

IV. Echec de mobilisation : état des lieux des facteurs de risques

La notion de « mauvais mobilisateur » a été définie selon les études à deux moments de la procédure :

- par un taux de cellules CD34+ dans le sang périphérique inférieur à $10 \text{ CD34+}/\mu\text{L}$ avant de débiter la cytophérèse → on parle d'**échec de mobilisation des cellules CD34+**,
- ou si le patient nécessite plus de 4 séances de cytophérèse pour collecter au minimum $2.10^6 \text{ CD34+}/\text{kg}$ → on parle d'**échec du recueil des cellules CD34+** (82).

En 2011, les sept experts du groupe de travail « Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo » (GITMO) proposent une caractérisation des patients « mauvais mobilisateurs » pour l'autogreffe dans le myélome multiple et le lymphome, pouvant réduire le recours aux procédures de mobilisation répétées et le prélèvement de moelle osseuse, et permettant le passage à la transplantation allogénique ou à d'autres stratégies thérapeutiques.

Dans le but d'établir des critères standardisés utiles au diagnostic, au pronostic et à la réponse clinique, ils utilisent l'Analyse Hiérarchique des Procédés (AHP), méthode d'aide à la décision considérant plusieurs critères afin de prendre la meilleure décision (méthode développée en 1970, pour optimiser l'allocation des ressources lorsqu'il y a plusieurs critères à considérer).

L'AHP est un processus à plusieurs étapes dont notamment 4 phases majeures : (1) définir le but (2) décomposer le problème et identifier les principaux critères (3) établir les critères principaux et (4) définir une hiérarchie parmi ces critères. Les experts en sont alors arrivés à établir un diagramme décisionnel (voir **Figure 10**).

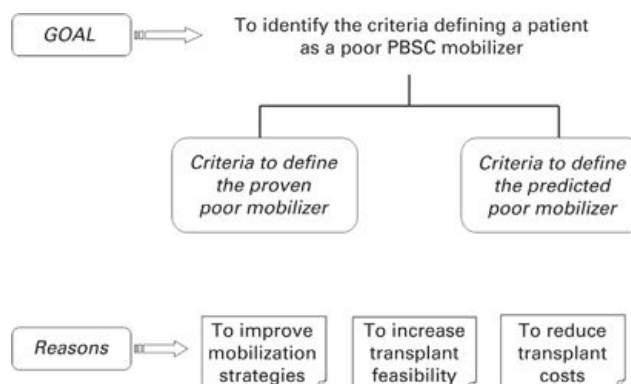


Figure 10 : Diagramme décisionnel du projet du GITMO

Le groupe de travail a ainsi jugé que la problématique de « mauvais mobilisateur » pouvait se retrouver à 3 phases différentes :

- avant le traitement de mobilisation, en amont des recueils de cellules souches,
- durant la procédure de recueil
- à la fin du processus de collecte de CSH

Ils parviennent alors à définir des critères pour deux types de patients mauvais mobilisateurs :

1/ les mauvais mobilisateurs « *prouvés* », définis par (a) **un pic cellulaire CD34+ < 20 CD34+/ μ L** suite à un processus de mobilisation adéquat (G-CSF à 10 μ g/kg/jour seul sur 6 jours, ou G-CSF 5 μ g/kg/jour + chimiothérapie sur 20 jours) et (b) **un greffon < 2.10⁶ CD34+/kg après 3 séances de cytophérèse.**

2/ Les mauvais mobilisateurs « *prédits* » par (a) une première tentative de mobilisation qui a échoué, (b) une radiothérapie extensive ou chimiothérapie antérieure impactant la mobilisation de CSH périphériques, et (c) le fait de rassembler deux des critères suivant : une maladie à stade avancé (ayant reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie), une maladie réfractaire, un envahissement étendu de la moelle osseuse, une cellularité inférieure à 30% lors de la mobilisation, ou un âge supérieur à 65 ans (83).

Plus tard en 2014, un groupe d'experts s'est réuni pour faire une revue des données disponibles sur la mobilisation des CSH et autogreffe de CSH afin d'élaborer des recommandations et d'optimiser les stratégies de mobilisation (69). L'université de médecine de Turquie les reprend dans une revue de la littérature en 2015 (84). Parmi les facteurs de mauvaise mobilisation identifiés, on retrouve :

- 1) un précédent échec de mobilisation,
- 2) une radiothérapie (RT) antérieure (il a également été montré qu'une RT extensive antérieure de la moelle osseuse est un produit toxique pour l'environnement des niches cellulaires de CSH (83,85). Il est alors recommandé de faire la collecte avant la RT),
- 3) une chimiothérapie antérieure par agents alkylants,
- 4) l'utilisation de fludarabine,
- 5) un protocole de chimiothérapie comportant des sels de platine,
- 6) une longue exposition antérieure au lénalidomide,
- 7) une exposition antérieure à plusieurs protocoles de chimiothérapie,
- 8) un âge avancé, (un âge >60 ans a été relié à un échec de mobilisation (85)),

- 9) un envahissement étendu de la moelle osseuse avec malignité,
- 10) un LNH diagnostiqué (86),
- 11) une thrombocytopénie préexistante, (une thrombocytopénie préexistante a été identifiée dans plusieurs études comme risque indépendant d'échec de mobilisation, entravant la collecte efficace de CSH en périphérique (69,87-90)),
- 12) le diabète,
- 13) le tabagisme.

Peu de données sont encore disponibles en ce qui concerne l'envahissement de moelle osseuse avec malignité. L'impact des cellules malignes dans la moelle osseuse sur les niches saines, ou la compétition existant entre les CSH et les cellules malignes peut contribuer à un faible taux de CSH. En parallèle, cet impact a été associé au facteur de risque inhérent à chaque pathologie et évalué (LH, LNH, leucémie aigüe et maladie lymphoproliférative) (91,92). Une richesse cellulaire de moelle osseuse inférieure à 30% a été décrite comme un des facteurs majeurs prédictifs de mauvaise mobilisation (87).

En ce qui concerne l'administration de chimiothérapies, l'exposition aux agents myélotoxiques est une des raisons majeures d'échec de mobilisation. Les cellules souches et les niches de moelle osseuse sont endommagées par des agents de réticulation de l'ADN comme melphalan, carmustine et les analogues de purines comme fludarabine (93,94). La chimiothérapie intensive hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone avec méthotrexate et cytarabine), utilisée dans le traitement de certains LNH comme le lymphome du manteau, est associée avec un haut risque d'échec de mobilisation au-delà de 2 cycles (95). On retrouve également un risque d'échec avec le lénalidomide, après 4 cycles ou plus (96). De plus, la fonctionnalité des niches de cellules souches pourrait être altérée avec une administration d'imatinib sur une longue période, comme il a été observé qu'il diminuait le renouvellement osseux. L'arrêt de l'imatinib trois semaines avant la collecte de CSH aurait tendance à améliorer le rendement (97).

Globalement, les chimiothérapies à fort impact sur les CSH devraient être évitées si une mobilisation est prévue.

Des polymorphismes concernant la mobilisation induite par G-CSF situés sur des gènes non transcrits ont été détectés par des analyses de polymorphismes génétiques. En 2011,

des chercheurs explorent la variabilité génétique interindividuelle des gènes qui contrôlent la liaison des cellules CD34+ à la moelle osseuse. Selon eux, les faibles mobilisateurs pourraient être anticipés en se basant sur le polymorphisme génétique du récepteur au G-CSF, des molécules d'adhésion (VCAM-1, CD44) et chimiokines (SDF-1), tous ces éléments étant impliqués dans le cycle de vie des CSH (98). Ces analyses, encore à l'état de recherche, ne sont pas utilisées en routine.

V. Stratégie de remobilisation : focus sur les inhibiteurs du CXCR4

Des mauvais résultats de mobilisation de cellules souches ont été observés chez 5 à 25% des patients selon les données de la littérature. L'arrivée du plerixafor en juillet 2009 a permis de réduire ce taux à 3% (99).

A. Mécanisme d'action

Le plerixafor (MOZOBIL®) est un antagoniste de synthèse réversible et sélectif du récepteur de chimiokine CXCR4, exprimé à la surface des cellules CD34+. Son ligand endogène est la chémokine SDF1, ou stromal cell-derived factor 1, exprimée dans la moelle osseuse. L'interaction entre CXCR4 et SDF1 favorise le maintien des cellules souches dans la moelle osseuse, aussi appelé « homing ». Le plerixafor inhibe cette interaction, et permet alors le passage des cellules souches de la moelle osseuse vers la circulation générale (voir **Figure 11**). Son action synergique avec les facteurs de croissance permet de tripler le taux de cellules CD34+ circulantes, comparé à une utilisation en monothérapie ou au G-CSF seul. Le pic plasmatique est retrouvé 9h après l'injection. De plus, la composition du greffon obtenu après combinaison de plerixafor et de G-CSF diffère de celle obtenue avec G-CSF seul, contenant plus de lymphocytes B et T et exprimant un plus grand nombre de progéniteurs, à l'origine d'une meilleure prise du greffon. L'ajout du plerixafor au G-CSF lors des mobilisations de CSH a permis d'accroître le pourcentage de patients atteignant la valeur cible de cellules CD34+ disponibles pour l'autogreffe et pour lesquels moins de sessions de cytophérèse sont nécessaires (100–102).

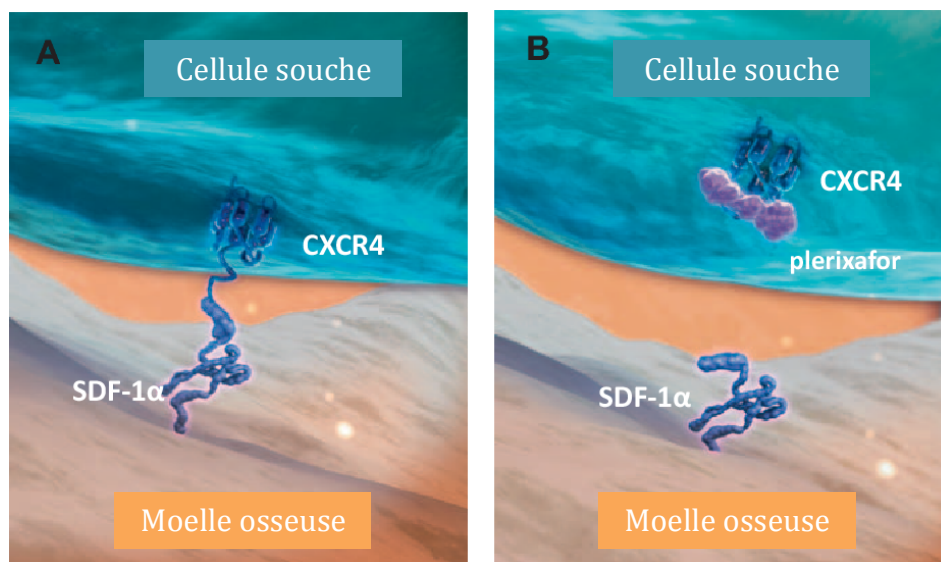


Figure 11 : Mécanisme d'action du plerixafor, MOZOBIL® (103)

B. Place dans la stratégie thérapeutique

En France, selon le dernier Avis de la CT (Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé) du 17 décembre 2014, le plerixafor (MOZOBIL®) « est un médicament de seconde intention [après échec d'un premier cycle de mobilisation incluant du G-CSF], dans le cadre de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal. Il est [toujours] indiqué en association avec le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF). » et « Il n'existe pas à ce jour d'autres traitements médicamenteux cliniquement pertinents à l'exception du G-CSF réutilisé à distance de la première mobilisation ».

Ce médicament est inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Le Service Médical Rendu est important et l'Amélioration du Service Médical Rendu est modérée (ASMR III). (104).

En 2009, lors de sa première inscription aux collectivités, le dossier du plerixafor reposait sur deux études pivots (3101 (105) et 3102 (106)) incluant des patients atteints d'hémopathies malignes nécessitant une mobilisation de cellules souches **en première intention** (voir **Figure 12**).

Etude 3101 : LNH

- G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg, n = 150,
- G-CSF 10 µg/kg + placebo, n = 148.

Etude 3102 : MM

- G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg, n = 148,
- G-CSF 10 µg/kg + placebo, n = 154.

- Administration journalière
- Voie sous-cutanée
- MOZOBIL est administré 6 à 11 heures avant le début de la cytophères

Schéma d'utilisation

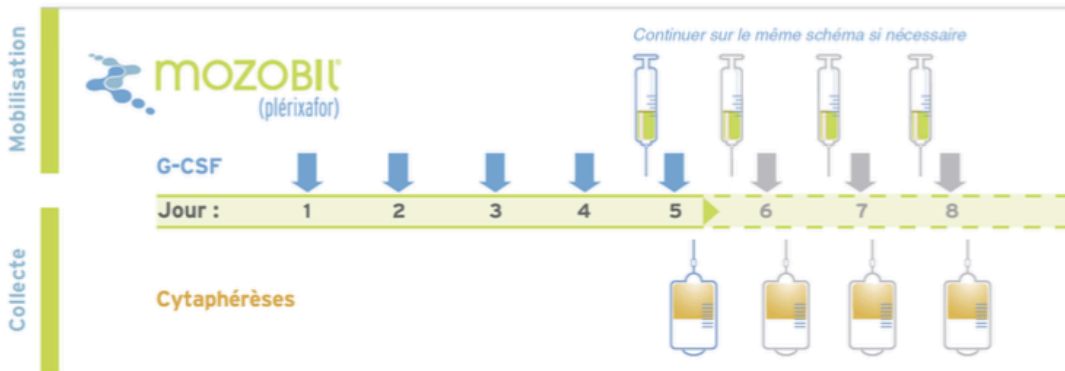


Figure 12 : Posologie et mode d'administration du MOZOBIL® dans les deux études pivots de phase 3

Le critère principal de ces études fut la proportion de patients répondeurs définis par l'obtention d'un greffon $\geq 5.10^6$ CD34+/kg après moins de 4 jours de cytophères (étude 3101) et $\geq 6.10^6$ CD34+/kg après moins de 2 jours de cytophères (étude 3102). Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous (voir **Figure 13**).

	Étude 3101 - Collecte $\geq 5.10^6$ CD34/kg après < 4 jours de cytophère		Étude 3102 - Collecte $\geq 6.10^6$ CD34/kg après < 2 jours de cytophère	
	G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg n = 150	G-CSF 10 µg/kg + placebo n = 148	G-CSF 10 µg/kg + MOZOBIL 240 µg/kg n = 148	G-CSF 10 µg/kg + placebo n = 154
Nombre de patients répondeurs (%)	89 (59,3 %)	29 (19,6 %)	106 (71,6 %)	53 (34,4 %)
Nombre de patients non répondeurs (%)	61 (40,7 %)	119 (80,4 %)	42 (28,4 %)	101 (65,6 %)
Différence (%) et IC 95 %	39,7 [29,6 ; 49,9]		37,2 [26,8 ; 47,6]	
p	< 0,001		< 0,001	

Figure 13 : Proportion de patients répondeurs dans les deux études pivots

Il est à noter que l'indication de l'AMM du MOZOBIL®, ainsi que l'avis de la CT de la HAS restreignent son utilisation aux patients dont la mobilisation des CSH est difficile, et insuffisante avec une première ligne de traitement à base de G-CSF. Ainsi, les résultats très encourageants de ces deux études, sont difficilement transposables à l'indication du MOZOBIL®.

C'est pourquoi la Direction Générale de la Santé (DGS) a demandé, dans les 18 mois suivant l'inscription, la réalisation d'une étude pour évaluer les conditions de prescription réelles du MOZOBIL® en France. Le laboratoire a alors mis en place le registre OSMOZ, registre national basé sur un recrutement exhaustif qui a été proposé à l'ensemble des 38 centres de prélèvement de CSH par cytophérèse identifiés en 2009 en France (selon le rapport de 2009 de l'Agence de Biomédecine). Il inclut alors tous les patients traités par MOZOBIL® en France entre octobre 2011 et décembre 2012, et regroupe les données de chaque patient à partir de l'administration du MOZOBIL® jusqu'à l'obtention de la qualité finale du greffon (voir **Figure 14**).

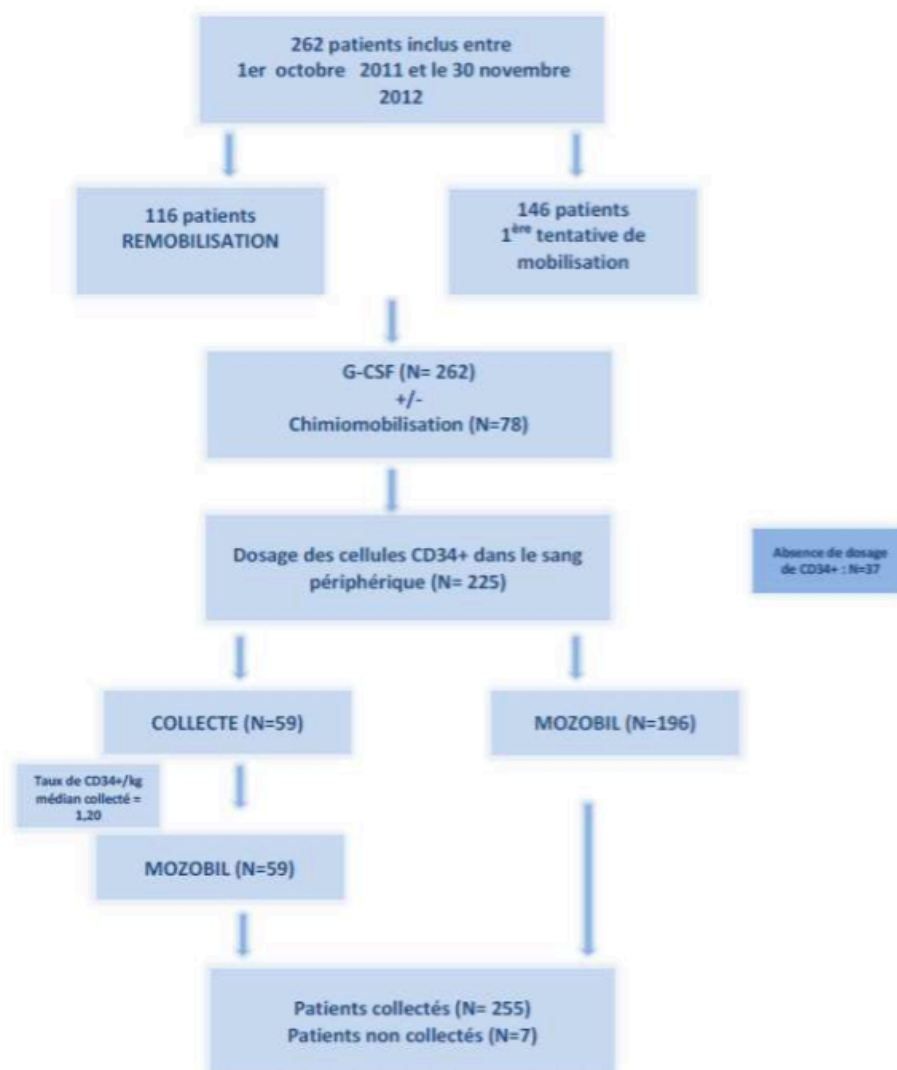


Figure 14 : Modalités de prise en charge des patients de l'étude post-inscription sur MOZOBIL® (HAS, Avis de la Commission de Transparence, MOZOBIL®, 17 décembre 2014)

Sur les 262 patients analysés, 56% recevaient le plerixafor en première mobilisation et 44% avaient un antécédent de mobilisation. L'indication du plerixafor était critiquable chez 14,1% d'entre eux car le taux de CD34+ circulantes n'a pas été renseigné, et chez 6,1% d'entre eux car le taux de CD34+ circulantes au premier dosage sanguin était déjà suffisant (≥ 20 CD34+/ μ L). Des prescriptions hors indication de l'AMM ont été relevées chez 8% (N=21) des patients. En ce qui concerne le motif de prescription du plerixafor, 76% des cas représentaient une mobilisation insuffisante contre 38% pour une collecte insuffisante. L'objectif de collecte a été atteint pour 75,3% des patients. Le nombre médian de CD34+ collectées ($4,43.10^6$ CD34+/kg) fut similaire entre les patients en première ligne de mobilisation et ceux ayant des antécédents. Par contre, le bénéfice du plerixafor semble moindre chez les patients présentant un faible taux de CD34+ circulantes (<5 CD34+/ μ L) pour lesquels l'objectif n'est atteint que dans 62% des cas. Ces résultats ont apporté les éléments de réponse aux questions de la DGS et de la Commission, et ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable du MOZOBIL®. Cependant, le rapport déposé reste confus concernant l'exhaustivité des patients traités et sur le processus précis de la collecte.

Enfin, la CT de la HAS, dans son avis du 17 septembre 2014, détaille notamment les deux points suivants :

- le doute sur la concertation collégiale (entre médecin prescripteur et préleveur) systématique dans tous les centres en France vis à vis des modalités de la collecte,
- le fait que certaines équipes décident d'ajouter tout de suite le traitement par MOZOBIL® dès la première tentative, sur la base d'un taux insuffisant de CD34 circulantes après G-CSF seul (voir **Figure 14**). Ceci semble acceptable, tant sur le plan carcinologique pour ne pas laisser le temps à la maladie d'évoluer, que sur le plan économique pour éviter une tentative de collecte de CSH vaine.

Elle conclue qu'il serait « *toutefois intéressant qu'un seuil établi de ce taux de CD34 figure dans l'AMM* » (104).

En 2016, suite à l'évaluation d'un PSUR (Periodic Safety Update Report), fourni périodiquement par le laboratoire fabricant, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) et le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) ont demandé la mise à jour de la section 4.2 du RCP (Posologie et Mode d'administration). On retrouve dès Mars 2016 dans le RCP l'ajout du paragraphe suivant : « *Un âge supérieur à 60 ans et/ou une chimiothérapie myélosuppressive*

antérieure et/ou une chimiothérapie intensive antérieure et/ou un taux de cellules souches circulantes inférieur à 20 cellules souches/microlitre, ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation ».

C. Posologie et mode d'administration

Le plerixafor a été autorisé initialement à la dose de 240 µg/kg/jour, à J4 du G-CSF, en sous-cutané. Or, suite à une demande l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de standardisation de dose, le laboratoire fabricant du plerixafor a mis en place une étude randomisée de phase 4. Après avoir reçu 10 µg/kg/jour de G-CSF pendant 4 jours, au cinquième jour le premier bras recevait le plerixafor à la dose autorisée (240 µg/kg/jour) et le second à la dose standard de 200 µg/kg/jour (bras expérimental). La proportion de patients atteignant un recueil total de $5 \cdot 10^6$ CD34+ /kg, sur quatre séances de cytophérèse au plus, fut le critère principal de l'étude. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux bras (54,8% vs 60% dans le bras expérimental). En octobre 2017, le RCP du plerixafor est amendé, et la posologie devient : « La dose quotidienne recommandée de plerixafor par injection sous-cutanée (SC) est de :

- 20 mg en dose fixe ou 0,24 mg/kg pour les patients pesant ≤ 83 kg (voir section 5.2).
- 0,24 mg/kg pour les patients pesant > 83 kg » (107)

Etant donné que le pic de CD34+ est atteint environ 10 heures après l'injection, le plerixafor est usuellement administré en fin de soirée (vers 23h-minuit). Lors des essais cliniques, MOZOBIL® a généralement été utilisé pendant 2 à 4 (et jusqu'à 7) jours consécutifs (107).

D. Précautions d'emploi

Des cellules tumorales étant potentiellement mobilisables, les études montrent que ce nombre n'est pas augmenté lors de l'administration de MOZOBIL® en association au G-CSF par rapport à une administration de G-CSF seul. Par contre chez les patients leucémiques, le plerixafor est susceptible de mobiliser les cellules leucémiques et donc de contaminer les produits de cytophérèse. Il n'est pas recommandé pour la mobilisation des CSH chez les patients leucémiques. Chez les patients atteints de LNH, l'adjonction de

rituximab au protocole de mobilisation (association du plerixafor au G-CSF) n'a eu aucune incidence sur la tolérance ni le rendement en cellules CD34+ (107).

E. Utilisation du plerixafor en pratique : analyse scientifique et économique

Malgré son efficacité et sécurité démontrées à travers de nombreuses études, l'utilisation du plerixafor n'a pas été étendue à tous les patients nécessitant une transplantation, notamment à cause de son prix très élevé. Celui-ci s'élève à 5482 euros HT pour une injection. Pour optimiser son utilisation, de nombreux centres ont établi leur propre algorithme de décisions en fonction du risque d'échec du patient. Même si cette approche a créé beaucoup d'hétérogénéité entre les centres, on retrouve dans la littérature des stratégies communes, qui ont récemment été résumées dans les directives de consensus et recommandations pour la mobilisation de cellules souches autologues (69).

Le plerixafor est utilisé dans deux circonstances différentes. (a) En première intention de mobilisation, il est utilisé chez des patients à haut risque d'échec de mobilisation, ayant notamment un faible taux de cellules CD34+ circulantes ou une première séance de cytophérèse non concluante ; (b) ou encore comme agent de sauvetage chez des patients pour qui une première mobilisation avec G-CSF seul ou associé à la chimiothérapie ne fonctionne pas. Il s'agit dans ce deuxième cas de son indication approuvée, le plerixafor est utilisé lors des remobilisations après un premier échec (84) (voir **Figure 15**).

(a) L'utilisation du plerixafor en préemptif

Il n'existe pas de seuil idéal de cellules CD34+ à partir duquel l'ajout de plerixafor dans la stratégie de mobilisation serait nécessaire. Différentes études ont tenté de fixer un seuil comme par exemple moins de 10 CD34+/ μ L, ou entre 10 et 20 CD34+/ μ L. Une étude a suggéré l'utilisation du plerixafor si le taux de cellules CD34+ circulantes est inférieur à 6/ μ L au bout de 4 jours de G-CSF, ou inférieur à 10/ μ L après 5 jours de G-CSF. Ils recommandent également son utilisation chez les patients dont le recueil est inférieur à 1.10^6 CD34+/kg à la première séance de cytophérèse (108).

Les deux études pivots de phase 3 versus placebo sont le parfait exemple de cette utilisation en préemptif (105,106).

Pour utiliser le plerixafor de façon optimisée, des algorithmes adaptés au risque ont été créés et évalués par Micallef et al. pour détecter rapidement les mauvais mobilisateurs (109,110). La cytophérèse débute généralement lorsque le taux de cellules CD34+ circulantes atteint 20 CD34+/ μ L. Un taux entre 10 et 20 CD34+/ μ L peut laisser place à l'utilisation préemptive de plerixafor. De plus, si le taux de cellules CD34+ recueillies lors de la première séance de cytophérèse est inférieur à $0,5 \cdot 10^6$ CD34+/kg, le plerixafor peut également être utilisé en première intention. G-CSF, plerixafor et cytophérèse sont combinés jusqu'à ce que le greffon soit assez riche.

(b) la remobilisation par plerixafor

Parmi les options actuelles de remobilisation, l'association G-CSF + plerixafor représente la stratégie ayant le plus faible taux d'échec (111,112). A la suite d'un premier échec de mobilisation, 73,5% des remobilisations échouent après l'utilisation de G-CSF + chimiothérapie, 81,6% échouent après G-CSF en monothérapie, contre seulement 27,8% avec l'association G-CSF + plerixafor (70). Dans le cas d'une remobilisation, le plerixafor devrait être débuté après 4 jours de G-CSF à 10 μ g/kg/jour. Le lendemain matin, la séance de cytophérèse peut commencer et être répétée jusqu'à ce que le greffon soit assez riche, tout en poursuivant les injections quotidiennes de G-CSF et plerixafor.

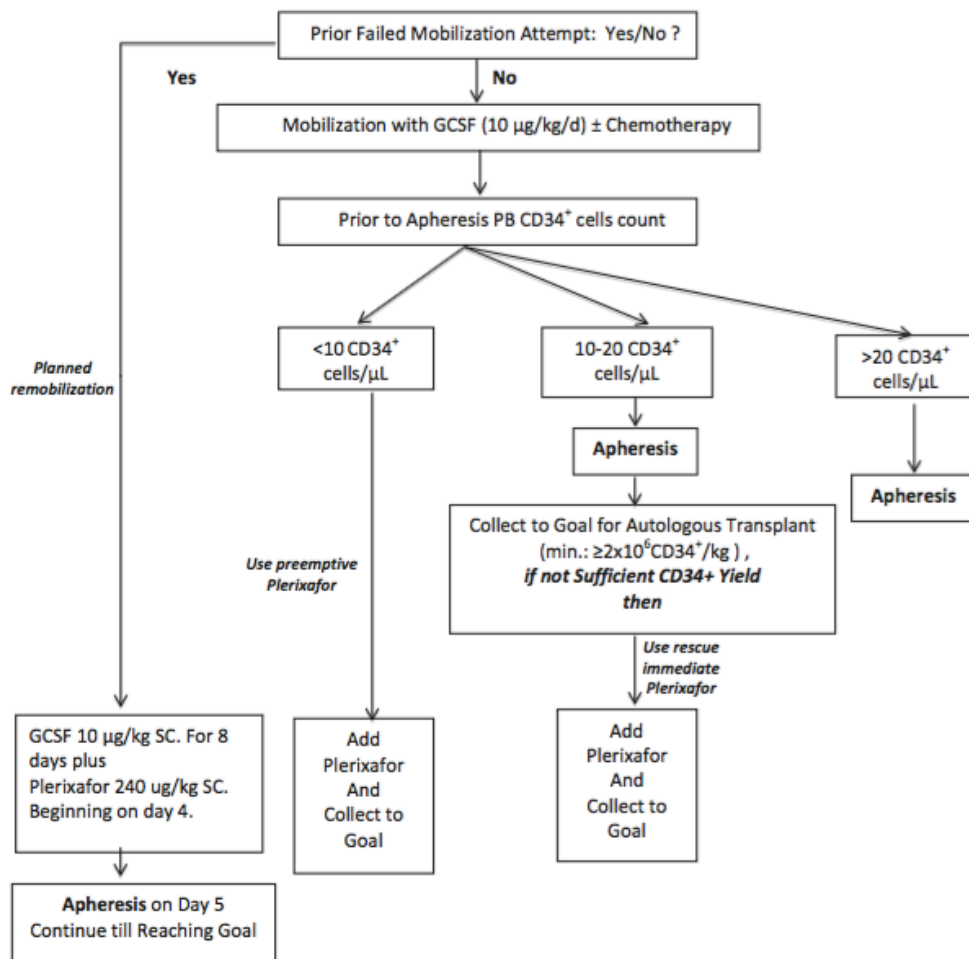


Figure 15 : Différentes utilisations du plerixafor décrites dans la littérature (84)

Enfin, le plerixafor peut être combiné avec le protocole de mobilisation comprenant du G-CSF associé à la chimiothérapie, bien que peu utilisé à ce jour. Il a été montré à travers une étude de 40 patients une augmentation du taux de cellules CD34+ dans le sang périphérique dès le deuxième jour de cytophérèse, sans événement indésirable notable (113).

L'utilisation de cette combinaison a également permis une diminution du taux d'échec de mobilisation de 13 à 3% ainsi que des greffons relativement riches ($>2.10^6$ CD34+/kg), chez des patients recevant une mobilisation par chimiothérapie (cyclophosphamide haute dose ou DHAP) associé au G-CSF et au plerixafor (114). Globalement, l'association du plerixafor à la chimiothérapie et au G-CSF est une option ayant obtenue de bons résultats quant à la composition et la qualité des greffons recueillis sur un petit nombre de cas.

Parallèlement aux études d'efficacité du médicament, des analyses économiques autour de l'utilisation du plerixafor ont été menées. En 2015 au Royaume-Uni, l'étude PHANTASTIC compare notamment l'impact économique d'une mobilisation de cellules souches utilisant le plerixafor en première ligne (98 patients) à un groupe contrôle, où la mobilisation a été réalisée avec de la chimiothérapie conventionnelle (les deux groupes utilisant les facteurs de croissance en association, G-CSF). L'analyse économique a été entreprise sur 249 patients et étudiait aussi les coûts engendrés par les remobilisations en cas d'échec de la première tentative. Le coût moyen d'un traitement pour les patients mobilisés par du plerixafor était de 14 353,90 euros, contre 13 238,78 euros dans le groupe contrôle. Cependant, il a été remarqué que le plerixafor permettrait une économie moyenne de 4 333,68 euros chez les patients atteints de lymphome mais produirait une perte moyenne de 2 541,56 euros chez ceux atteints de myélome. Ces données tendent à montrer une supériorité du plerixafor tant sur le plan financier que sur l'efficacité chez les patients atteints de lymphome, en première intention de mobilisation. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité à long terme de cette pratique, et ainsi prendre en compte les ressources supplémentaires des patients au-delà de la récolte de cellules souches (115).

En 2014, un groupe d'experts italiens est le premier à lancer une étude prospective sur 102 patients atteints de myélome multiple et de lymphome, analysant l'association entre chimiothérapie, facteur de croissance et plerixafor « à la demande » selon un algorithme décisionnel de patients mauvais mobilisateurs. Basé sur des algorithmes décisionnels d'études rétrospectives, ils établissent eux-mêmes un algorithme décisionnel permettant de cibler les patients chez qui l'administration de plerixafor, associé à un traitement de mobilisation par chimiothérapie (Cyclophosphamide ou DHAP, Dexaméthasone-Cytarabine-Cisplatine) et au facteur de croissance serait nécessaire (voir **Figure 16**). Le groupe contrôle de cette étude est constitué de patients (N=240) ayant reçu le protocole standard de mobilisation à savoir, cyclophosphamide + G-CSF ou DHAP + G-CSF (114).

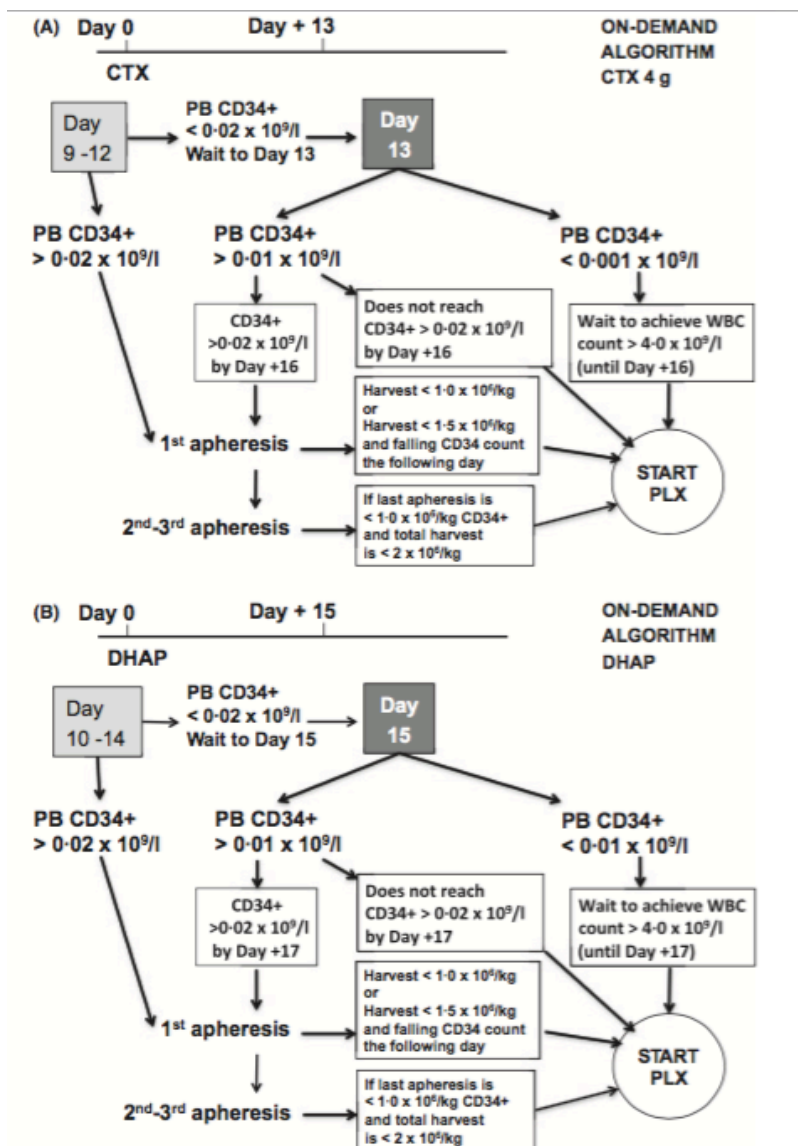


Figure 16 : Algorithm orientant l'utilisation du plerixafor chez les patients recevant du cyclophosphamide à $4g/m^2$ (A) et ceux recevant le protocole DHAP (B). PLX = plerixafor ; DHAP = dexamethasone, cytarabine, cisplatine ; CTX = cyclophosphamide ; PB = sang périphérique ; WBC = leucocytes.

L'évaluation économique de cette stratégie n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de patients. Associé au cyclophosphamide ou au DHAP, le plerixafor « à la demande » propose une alternative au protocole de mobilisation standard au même coût global, mais à l'efficacité nettement supérieure sur la mobilisation de cellules souches.

En 2016, Varmavuo et al. ont mis en place une étude prospective de phase 2 (116), comparant les coûts des différentes phases de l'autogreffe chez des patients atteints de myélome, et ayant subi soit une chimio-mobilisation à faible dose

(cyclophosphamide 2g/m² + G-CSF) (Bras A) soit une mobilisation par G-CSF seul (Bras B), chacun des 2 groupes recevant comme traitement d'induction Velcade® - lenalidomide - dexaméthasone. 80 patients éligibles à la greffe, de moins de 70 ans, dont la maladie n'a pas été traitée, ont été inclus de façon randomisée. Le plerixafor fut administré selon un algorithme décisionnel, à la demande. Les résultats de 79 patients ayant subi un protocole de mobilisation associé à une autogreffe de CSH ont ensuite été utilisés pour mener une analyse économique. Le coût médian d'un protocole de mobilisation fut significativement plus élevé dans le Bras A (3855€ vs. 772€, p<0,001). Le coût des phases de mobilisation et de recueil associées fut également plus élevé dans le bras A (11622€ vs. 8524€, p=0,012). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras concernant le coût médian total du processus d'autogreffe (34997€ dans le bras A vs. 31981€ dans le bras B, p=0,118). La mobilisation par facteur de croissance seul semble donc être la meilleure option pour les patients atteints de myélome multiple en termes de coût du protocole de mobilisation et de recueil de CSH. De plus, cette option aurait moins d'impact sur l'utilisation des ressources hospitalières (116).

Plus récemment, une étude réalisée sur 3 centres en France, en Allemagne et en Italie, analyse et compare les dossiers de patients, atteints de LNH, sur deux périodes : avant et après la commercialisation du plerixafor (patients hospitalisés entre 2007 et 2009 et d'autres entre 2010 et 2012). L'objectif de cette étude était d'évaluer le coût et le temps moyens dédiés à la cytophérèse chez les patients mauvais mobilisateurs, définis par un taux de cellules CD34+ circulantes ≤ 20 CD34+/ μ L avant la première cytophérèse et après un protocole de mobilisation en « steady state ». Les résultats montrent que les patients mauvais mobilisateurs recevant du plerixafor obtenaient des greffons beaucoup plus riches en cellules CD34+ lors de la première session de cytophérèse, conduisant à une diminution des séances de cytophérèse nécessaires totales. Le rendement des séances cytophérèse reste cependant constant. Cette étude montre alors que l'utilisation du plerixafor diminue le temps de gestion accordé aux patients mauvais mobilisateurs et réduit les coûts associés à la cytophérèse (117).

L'institut Paoli-Calmettes de Marseille réalise à partir du registre OSMOZ (registre décrit dans la partie « B. Place dans la stratégie thérapeutique ») une analyse des modalités pratiques d'administration du plerixafor (118). Il s'agit alors d'étudier les conséquences cliniques et économiques du plerixafor administré durant

l'hospitalisation, en ambulatoire ou à domicile. Sur les 262 patients, 179 l'ont reçu durant une hospitalisation, 8 l'ont reçu en ambulatoire contre 75 (soit 29%) à domicile. Les caractéristiques des patients des 3 groupes étaient comparables. Le taux moyen de cellules CD34+ circulantes en pré-aphérèse, le taux moyen de cellules CD34+ collectées et la proportion de patients ayant atteint un greffon acceptable ($\geq 2.10^6 \text{CD34+}/\text{kg}$) étaient comparables dans les trois groupes. Le seul paramètre impacté fut le délai entre l'injection de plerixafor et la séance de cytophérèse. Ce délai était inférieur à 6 heures pour 75% des patients traités en ambulatoire, entre 6 et 11 heures pour les patients hospitalisés, et jusqu'à plus de 11 heures pour les patients à domicile (30% d'entre eux).

Malgré ces variations, non conformes au RCP du médicament, cette étude montre que l'injection à domicile ne remet pas en cause la qualité du greffon, et ne compromet pas la réalisation de l'autogreffe. Ces observations pourraient mener à un changement des pratiques hospitalières, en vue d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire les coûts hospitaliers, tout en garantissant un bénéfice clinique satisfaisant.

Etude au sein de l'Institut Universitaire de Cancérologie – CHU de Toulouse

I. Contexte de l'étude

A. Intérêt de l'étude

Comme vu précédemment, l'utilisation du plerixafor, bien que disponible depuis 2009 sur le marché, soulève encore de nombreuses questions. Il reste en effet deux aspects à clairement définir :

- D'une part, le type de patients concernés par l'AMM du plerixafor, à savoir les patients « qui mobilisent mal ». Il est donc nécessaire d'identifier des facteurs prédictifs, intrinsèques et extrinsèques aux patients, permettant une utilisation en préemptif du plerixafor, même avant tout examen biologique.
- D'autre part, les valeurs biologiques cibles, de cellules CD34+ notamment. Il s'agit ici de définir un seuil à partir duquel, au premier dosage sanguin de cellules souches CD34+ d'un patient non reconnu préalablement comme mauvais mobilisateur, le plerixafor pourrait être administré le soir même pour permettre le recueil. Dans la littérature, le patient mauvais mobilisateur a été défini selon les valeurs biologiques suivantes :
 - un **échec de mobilisation** (mesuré par le taux sanguin de cellules CD34+ circulantes, en CD34+/ μ L) fixé, selon les données de littérature, à : **< 10 CD34+/ μ L** lors de la première numération sanguine,
 - un **échec de recueil** (mesuré par la richesse du greffon recueilli, en CD34+/kg) fixé, selon les données de littérature, à **< 2.10⁶ CD34+/kg** suite à 4 séances de cytophérèse.

Un algorithme décisionnel global serait alors établi pour l'utilisation en pratique du plerixafor à l'Institut Universitaire de Cancérologie de Toulouse. Une évaluation à long terme de l'utilisation de cet algorithme serait évidemment nécessaire, tant sur le plan thérapeutique (allongement de la survie des patients) qu'économique (comparaison avec les pratiques actuelles sans algorithme), pour juger de sa pertinence.

B. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation et de mauvais recueil, intrinsèques et extrinsèques au patient, dans le but de repérer rapidement les patients concernés et permettre une utilisation optimisée du plerixafor.

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer l'influence de ces mêmes facteurs ainsi que du plerixafor sur la perte en cellules CD34+ lors de la décongélation du greffon et sur le délai de sortie d'agranulocytose après l'autogreffe.

II. Patients et méthode

A. Sélection des données et définitions

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au sein de la Pharmacie Hospitalière du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse sur le site de l'Institut universitaire de Cancérologie de Toulouse - Oncopôle (IUCT-O). Les données sont issues de patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans pour lesquels un recueil de CSH a été réalisé en vue d'une autogreffe, toutes maladies confondues, entre Janvier 2014 et Décembre 2016 (soit une durée de 3 ans). Les données des patients pour lesquels des greffons ont été décongelés en vue d'une autogreffe sur la période d'Octobre 2014 à Février 2017 ont également été collectées. En effet, le délai moyen entre le recueil et la réinjection du greffon de CSH a été évalué à 3 mois, d'où la prolongation à Février 2017 pour les données de décongélation.

- Les données de recueil ont été sélectionnées par les demandes de numération de cellules CD34+. Les demandes de numération dans le but de diagnostiquer une myélofibrose ainsi que les données de recueils d'allogreffe ont été retirées.

Un dosage de cellules CD34+ sur sang périphérique est systématiquement demandé en amont de la cytophérèse et marque alors le début d'un cycle de cytophérèse. En cas de résultats de ce dosage trop faible, il est possible qu'aucune cytophérèse n'ait lieu. Un cycle de cytophérèse compte alors au maximum quatre procédures de cytophérèse réalisées sur quatre jours consécutifs.

- En ce qui concerne les données de décongélation, les numérations de cellules CD34+ de greffons décongelés à la demande du service de thérapie cellulaire de l'EFS ont été collectées. Ont été également retirées les numérations de greffons d'allogreffe.

Pour faciliter la lecture et la compréhension des données, on parlera de « **Cycle de cytophérèse** » pour désigner le protocole entier de recueil de cellules souches, pouvant comporter plusieurs « **jours de recueil ou cytophérèses** » (jusqu'à quatre jours de cytophérèse par cycle).

B. Méthodes d'observation

Une analyse rétrospective des dossiers de l'ensemble des patients a été réalisée.

Plusieurs outils ont été utilisés :

- Le système informatique de laboratoire MOLIS à partir duquel l'extraction de données a été faite,
- Le Dossier Patient Informatisé (DPI) pour toutes les informations concernant le patient, ainsi que les chimiothérapies reçues et les valeurs biologiques via le SRI,
- Le logiciel CHIMIO pour vérifier les protocoles de chimiothérapies reçus, ainsi que l'éventuel traitement par plerixafor.

Les données recueillies pour chaque patient sont :

- Nom, prénom, date de naissance, sexe, poids, taille, IMC, n°IPP,
- Le diagnostic de la maladie,
- Les antécédents : l'exposition au tabac, le diabète, l'exposition à de la radiothérapie avant le premier recueil de CSH, le nombre de lignes de chimiothérapie reçues en amont du recueil ((a) deux ou (b) plus de deux lignes), (c) le fait que le patient ait reçu plusieurs chimiothérapies durant l'année de son recueil de CSH ou (d) plus d'un an avant, ou les deux (ce paramètre a été défini arbitrairement pour explorer l'influence de l'accumulation de chimiothérapies sur le recueil de CSH). Nous avons également défini une covariable appelée « Historique de chimiothérapie » regroupant les notions (a)+(b)+(c)+(d) ci-dessus.
- Les protocoles de chimiothérapies utilisés en amont du recueil de CSH,
- Les données concernant les techniques de mobilisation :

- Administration de G-CSF,
- Administration de cyclophosphamide de mobilisation,
- Administration de plerixafor,
- Les données de recueil :
 - En pré-aphérèse (lors du premier dosage sanguin de cellules souches CD34+) : Leucocytes circulants, Plaquettes circulantes, numération des cellules CD34+ circulantes en valeur absolue (/μL) avant tout recueil,
 - Les données de cellules CD34+ recueillies après transformation de la poche de cytophérèse lors de la première cytophérèse (à chaque valeur a été associée la numération des cellules CD34+ circulantes), ainsi que la somme des recueils du premier cycle de cytophérèse (numération des cellules CD34+ du greffon (x10⁶/kg)),
 - Le nombre de jours de cytophérèse successifs lors du premier cycle de cytophérèse,
- Les données de décongélation :
 - Le taux de cellules CD34+ théorique d'une poche de cytophérèse après décongélation si aucune perte n'était observée (en CD34+/kg),
 - Le taux réellement décongelé de cellules CD34+ de la poche de cytophérèse, et injecté au patient (en CD34+/kg),
 - Le pourcentage observé de perte en cellules CD34+ lors de la décongélation.

Le service de thérapie cellulaire de l'EFS, en charge de la conservation des produits de cytophérèse de la transformation des poches de cytophérèse jusqu'à la décongélation, a un critère de qualité à respecter pour ce taux de récupération. En effet, quand la récupération en cellules CD34+ est inférieure à 50%, une déclaration doit être faite auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Le taux de récupération maximal a été fixé à 100%. Pour ne pas fausser l'interprétation des résultats, les valeurs se trouvant au-dessus de 100% à cause de la variabilité analytique ont été ramenées à 100%.

- La réalisation de l'autogreffe ainsi que les raisons de son annulation,
- En post-greffe, le délai en jours de récupération des polynucléaires neutrophiles (numération sanguine > 0,5 x10⁹/L), marquant la sortie d'agranulocytose.

En ce qui concerne les polynucléaires neutrophiles, la sortie d'agranulocytose est déclarée quand la numération sanguine dépasse la valeur de 0,5 G/L. Le délai est alors calculé entre la date du conditionnement (et donc de la greffe) où la chimiothérapie aplasante est administrée et la date du premier jour du résultat d'une numération en PNN supérieure à 0,5 G/L (lorsque ce taux est maintenu pendant 3 jours d'affilé).

Ces données ont ensuite été traitées grâce au logiciel Excel 2011, version 14.2.0, et le logiciel R pour les analyses statistiques.

C. Méthodes d'évaluation

L'analyse statistique a consisté en :

- 1) Une analyse descriptive de la cohorte étudiée,
- 2) L'élaboration de modèles de régression linéaire, qui évaluent le lien entre deux types de variables :
 - a. Les « **critères d'évaluation** » ou « valeurs expliquées », représentant les paramètres que l'on cherche à prédire, à expliquer,
 - b. Les « **covariables** » ou « variables explicatives », représentant les paramètres sélectionnés, intrinsèques et extrinsèques au patient.

Nous avons défini quatre **critères d'évaluation**, dont :

- La mobilisation de cellules CD34+ circulantes mesurées lors du premier dosage sanguin avant la première cytophérèse,
- Le recueil de cellules CD34+ lors de la première cytophérèse,
- La perte en cellules CD34+ au moment de la décongélation du greffon,
- Le délai de sortie d'agranulocytose en post-autogreffe (récupération des PNN),

En vue d'obtenir des modèles de prédiction applicables à la population générale, des tests de sélection des covariables ont été appliqués aux modèles.

Les covariables prises une par une ont été analysées à travers un premier test univarié, pour tenter d'établir une relation avec chaque critère d'évaluation. Seules celles montrant un lien statistique significatif ($p < 0,2$) ont été sélectionnées pour le second test dit multivarié.

Dans l'analyse multivariée, les covariables sélectionnées durant l'analyse univariée sont alors associées dans un modèle multiple. Afin de sélectionner le meilleur sous-ensemble de covariables, nous avons choisi de travailler avec le critère d'information dit AIC d'Akaike (Akaike information Criterion). Cette méthode permet de supprimer du modèle des covariables non significatives. Une sélection descendante (dite « backward ») a ensuite été appliquée pour supprimer les covariables non significatives ($p > 0,05$). Le modèle final ne contient alors que des covariables significativement corrélées au critère d'évaluation ($p < 0,05$).

Pour finir, ce modèle a été appliqué sur notre cohorte pour vérifier sa pertinence de prédiction, en évaluant les valeurs observées en fonction de celles prédites par le modèle.

NB : Afin d'alléger les modèles finaux, nous avons fait le choix de ne pas intégrer dans l'analyse multivariée certaines covariables significatives dans l'analyse univariée ($p < 0,2$) paraissant redondantes.

III. Résultats

A. Enquête d'observation descriptive

1. Patients

La cohorte étudiée comprend des patients adultes qui ont eu un recueil de CSH en vue d'une autogreffe entre Janvier 2014 et Décembre 2016. Elle compte 319 patients, dont 191 hommes et 128 femmes soit un sexe ratio de 1,50 H/F. L'âge moyen est de 53 ans (± 10). Le patient le plus jeune a 18 ans et le plus âgé a 69 ans. L'âge médian est de 56 ans, et 69,6% d'entre eux ont 50 ans et plus (voir **Tableau III et Tableau IV**).

Tableau III : Répartition en âge de la cohorte étudiée, selon trois catégories (N=319)

Catégories d'âge	Effectif	%
[18 - 29[23	7,2
[30 - 49[74	23,2
[50 - 69[222	69,6
TOTAL	319	100,0%

Le poids et la taille ont été relevés. Le poids moyen des patients de la cohorte est de **72,2 kg** ($\pm 16,4$, min=40 kg, max=169 kg) pour une taille moyenne de **170,3 cm** (± 10 , min=145 cm, max=204 cm). L'IMC moyen est de 24,7 kg/m² ($\pm 4,6$), allant de 15,9 (Dénutrition Grade III) jusqu'à 58,5 (Obésité Grade III). 54,2% de la cohorte se situe dans les valeurs de référence, à savoir un IMC compris entre 18,5 et 25. 28,9% sont considérés comme étant en surpoids (IMC entre 25 et 30) (voir **Tableau IV**).

Parmi les antécédents personnels du patient, la consommation de tabac (active ou inactive) et le diagnostic confirmé d'un diabète durant la période de l'étude ont été explorés. On compte alors **29,8% (95 patients)** de la cohorte exposée au tabac. Selon l'indication, le pourcentage varie de 21,4% des patients pour la leucémie aigüe jusqu'à 32,9% pour le myélome (voir **Tableau IV**).

Concernant le diabète, on compte **5,6% (18 patients)** de la cohorte atteinte. La répartition des patients atteints de diabète est sensiblement la même en fonction de l'indication (voir **Tableau IV**).

Tableau IV : Description de la cohorte (N=319)

	Total, N(%) N=319 (100)	MM, N(%) N=161 (50,5)	LNH, N(%) N=102 (32)	LH, N(%) N=25 (7,8)	LA, N(%) N=14 (4,4)	Solides + MAI N=17 (5,3)
Age (années) médian (intervalle)	56 (18-69)	59 (36-69)	52 (20-68)	34 (18-61)	48 (26-68)	38 (19-63)
IMC	24,7 (15,9-58,5)	25,2 (17-39,9)	24,5 (24,8-58,5)	24,7 (18,4-35,1)	23,9 (18,8-30,1)	22,8 (16,3-30,1)
Exposition tabagique (N=306, 15 non renseignés)	96 (31,4)	53 (32,9)	28 (27,4)	7 (28)	3 (21,4)	5 (29,4)
Diabète (N=306, 15 non renseignés)	18 (5,9)	9 (5,6)	6 (5,9)	1 (4)	1 (7,1)	1 (5,9)
Réalisation de l'autogreffe :						
Oui	279 (87,5)	155 (96,3)	76 (74,5)	23 (92)	11 (78,6)	14 (82,3)
Non	40 (12,5)	6 (3,7)	26 (25,5)	2 (8)	3 (21,4)	3 (17,7)
Lignes de chimiothérapies (maladie actuelle) :						
1 ligne	203 (63,6)	152 (94,4)	38 (37,3)	0	6 (42,9)	7 (41,2)
2 lignes	83 (26)	5 (3,1)	50 (49)	14 (56)	7 (50)	7 (41,2)
> 2 lignes	33 (10,3)	4 (2,5)	14 (8,7)	11 (44)	1 (7,1)	3 (17,6)
Exposition à plusieurs protocoles: Total	118 (37)	11 (6,8)	64 (62,7)	25 (100)	8 (57,1)	10 (58,8)
< 1 an	49 (15,4)	2 (1,2)	25 (24,5)	15 (60)	2 (14,3)	5 (29,4)
> 1 an	44 (13,8)	9 (5,6)	23 (22,5)	6 (24)	4 (28,6)	2 (11,8)
Les 2	25 (7,8)	0	16 (15,7)	4 (16)	2 (14,3)	3 (17,6)
Exposition antérieure à de la RT (N=318)	52 (16,3)	40 (24,8)	8 (7,8)	5 (20)	6 (42,9)	3 (17,6)
Cycles de cytaphérèse :						
1	256 (80,3)	131 (81,4)	85 (83,3)	19 (76)	9 (64,3)	12 (70,6)
2	56 (17,5)	26 (16,1)	16 (15,7)	5 (20)	4 (28,6)	5 (29,4)
3	7 (2,2)	4 (2,5)	1 (0,98)	1 (4)	1 (7,1)	0
Techniques de mobilisation au premier cycle :						
G-CSF seul	250 (78,4)	108 (67,1)	92 (90,2)	23 (92)	13(92,9)	14 (82,3)
G-CSF + Endoxan	48 (15)	45 (28)	0	0	1 (7,1)	2 (11,8)
G-CSF + Plerixafor	20 (6,3)	7 (4,3)	10 (9,8)	2 (8)	0	1 (5,9)
G-CSF + Endoxan + Plerixafor	1 (0,3)	1 (0,6)	0	0	0	0
Plerixafor (Total)	55 (17,2)	26 (47,3)	19 (34,5)	5 (9,1)	2 (14,3)	3 (17,6)
1^{er} cycle	21	8	10	2	0	1
2^{ème} cycle	39	20	11	4	2	2
3^{ème} cycle	3	1	1	1	0	0
Pourcentage moyen de perte en cellules CD34+ lors de la décongélation (N=197)	37 (médiane : 34,4, min=0, max=86,4)	37,8	34,2	32,7	36,5	47,4
Délai de sortie d'agranulocytose (N=197) (jours)	12 (min=8, max=23)	11	14	14	14	11

➤ Indications à la cytophérèse

En ce qui concerne les indications à la cytophérèse, la majorité était représentée par les hémopathies malignes. (voir **Tableau V**).

Tableau V : Répartition de la cohorte étudiée en fonction de l'indication à l'autogreffe (N=319)

Indications	Effectif	%
Hémopathies malignes	302	94,7
Tumeurs solides	15	4,7
Maladies auto-immunes	2	0,6
TOTAL	319	100,0%

Parmi les hémopathies malignes (N=302), on retrouve (voir **Figure 17**) :

- **Les Myélomes (N=161)** : on trouve ici les myélomes multiples (N=152) mais aussi les plasmocytomes (N=3), les leucémies à plasmocytes (N=3) et les syndromes Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skins changes (POEMS syndrome) (N=3),
- **Les Lymphomes (N=127)** :
 - i. LNH agressifs (N=74) : LBDGC (N=36), Lymphome du manteau (N=22), Lymphome T (N=12), Lymphome de Burkitt (N=2), Lymphome cérébral (N=1), Lymphome plasmablastique (N=1),
 - ii. LNH indolents (N=28) : Lymphome folliculaire (N=25), Lymphome de la zone marginale (N=1), Lymphome lymphoplasmocytaire (N=1) et Leucémie prolymphocytaire T (N=1),
 - iii. LH (N=25)
- **Les Leucémies (N=14)** : Les LAL Phi+ (N=7), les LAM (N=3), les LAM de type 3 (N=3) et les LAL T (N=1).

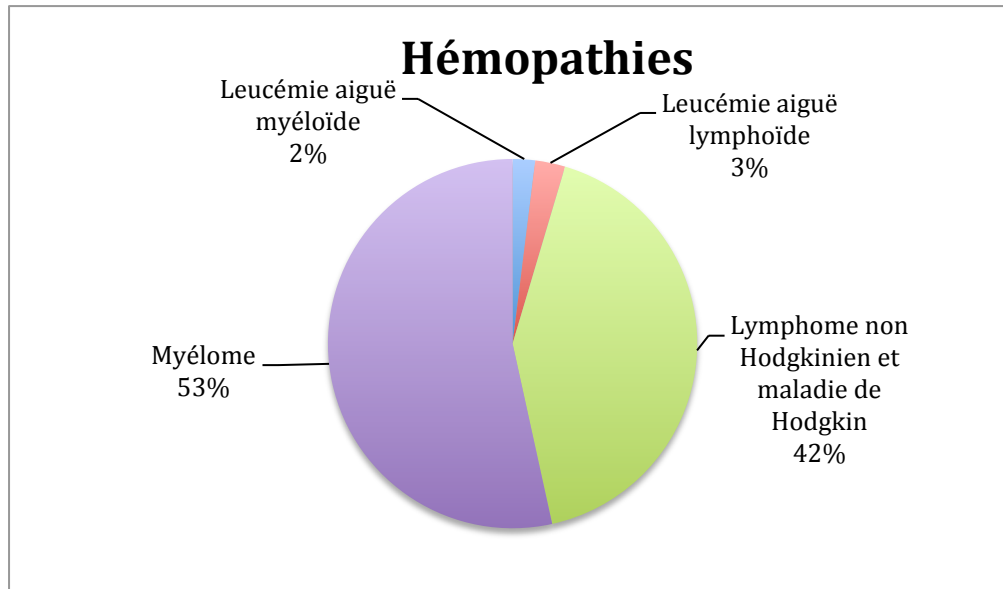


Figure 17 : Répartition des diagnostics d'hémopathies malignes au sein de l'étude (N=302)

On recense **10 tumeurs germinales** (5 tumeurs non séminomateuses du testicule, 1 séminome testiculaire, 1 tumeur germinale du médiastin, 1 choriocarcinome et 1 cancer de l'ovaire) et **5 tumeurs primitives neuroectodermiques (PNET)** (4 médulloblastomes et 1 pinéaloblastome). Les maladies auto-immunes sont représentées par **2 cas de sclérodermie**.

- **Traitements reçus** (pour permettre une meilleure compréhension des résultats, la maladie traitée par l'autogreffe et durant laquelle le(s) cycle(s) de cytophérèse a(ont) eu lieu sera appelée « maladie actuelle »)

Tous les patients de l'étude ont reçu une chimiothérapie avant leur premier cycle de cytophérèse. La ligne de chimiothérapie reçue au moment de la première cytophérèse a été classée selon le type de chimiothérapie prédéfini, à savoir :

- Les agents alkylants (N=147)
- Les sels de platine (N=94)
- Les « IMiD » (N=149), regroupant le lénalidomide (N=27), le thalidomide (N=124)
- Le bortézomib (N=144)
- Le carfilzomib (N=11)
- Le rituximab (N=86)

- Le brentuximab (N=18)
- Le daratumumab (N=7)

Concernant la maladie actuelle :

203 patients (63,6% de la cohorte) n'ont reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie pour le traitement de la maladie actuelle. Parmi eux, 2 patients ont des antécédents de cancer traité par chimiothérapie plus d'un an avant la maladie actuelle. Parmi les patients atteints de myélome, 94,4% ont reçu une seule ligne de chimiothérapie, tout comme 100% des patients atteints de MAI. Le traitement du LH compte au minimum deux lignes (aucun patient avec une seule ligne).

26% des patients ont reçu deux lignes de chimiothérapie et 10,3% plus de deux lignes pour le traitement de la maladie actuelle, soit 116 patients au total. Deux lignes de chimiothérapie ont été nécessaires pour la moitié des patients atteints de LNH, LH, Leucémie et des tumeurs solides (respectivement 49%, 56% et 50%). 44% des patients atteints de LH ont bénéficié de trois lignes de chimiothérapie (voir **Tableau IV**).

On recense 118 patients, soit 37% de la cohorte, exposés à **plusieurs protocoles au cours de leur vie** (pour un cancer antérieur et/ou pour la maladie actuelle). La totalité des patients atteints de LH ont reçu plusieurs protocoles, et près de 60% de ceux atteints de LNH, LA, Tumeurs solides (respectivement 62,7%, 57,1% et 58,8%).

La notion d'accumulation de chimiothérapie a été explorée. Nous avons fait la distinction entre les patients ayant reçu plusieurs protocoles de chimiothérapie uniquement durant l'année de la mobilisation (15,4%, soit 49 patients) ou plus d'un an avant l'année de la mobilisation (13,8%, soit 44 patients). 25 patients, soit 7,8%, ont été exposés à de la chimiothérapie durant ces deux périodes (voir **Tableau IV**).

L'exposition à de la radiothérapie (RT) a été également relevée. On recense 52 patients ayant reçu de la RT, soit 16,3% de la cohorte (voir **Tableau IV**).

➤ **Réalisation de l'autogreffe**

Parmi les 319 patients de la cohorte, 87,5% (N=279) ont bénéficié d'une autogreffe de CSH, contre 12,5% (N=40) qui n'en n'ont pas eu. Les raisons pour lesquelles le patient n'a pas reçu d'autogreffe sont listées ci-après (voir **Tableau IV** et **Tableau VI**).

Tableau VI : Répartition des raisons du non aboutissement à l'autogreffe (N=40)

Raisons	Effectif	%
Maladie réfractaire/Rechute de la maladie	13	32,5
Patient instable	7	17,5
Echec de recueil	6	15
Refus du patient	5	12,5
Toxicité de la chimiothérapie	5	12,5
Allogreffe	2	5
Recueil en prévention	1	2,5
Suicide	1	2,5
TOTAL	40	100,0%

Parmi les 6 patients en échec de recueil, 4 étaient atteints de MM, 2 de LNH :

- 2 patients n'ont reçu qu'un cycle de mobilisation, le premier patient a reçu du G-CSF seul (LNH), et le second patient a reçu du G-CSF + plerixafor (MM)
- 3 patients ont reçu deux cycles de mobilisation : le premier patient a reçu du G-CSF seul au premier puis du plerixafor au second (LNH), le second patient a reçu la chimio-mobilisation au premier puis du plerixafor au second (MM), et le troisième patient a reçu du plerixafor au premier puis la chimio-mobilisation au second (MM).
- 1 patient a reçu trois cycles de mobilisation (MM) : G-CSF seul au premier, G-CSF + plerixafor au second et la chimio-mobilisation au troisième cycle.

2. Techniques de mobilisation

Les patients ont eu entre un et trois cycles maximum de mobilisation.

Les techniques de mobilisation utilisées au premier cycle de mobilisation, toutes pathologies confondues sont listées dans le tableau des caractéristiques des patients (voir **Tableau IV**).

Population recevant un cycle de mobilisation (N=255)

255 patients ont reçu seulement un cycle de mobilisation de CSH. Parmi les techniques de mobilisation, on retrouve :

- la mobilisation en steady-state, c'est-à-dire uniquement par facteur de croissance (G-CSF) (**80%, N=204**),
- la chimio-mobilisation par G-CSF associé à du cyclophosphamide (ENDOXAN®) (**14,9%, N=38**),
- l'association G-CSF + plerixafor (**4,7%, N=12**),
- la combinaison G-CSF + cyclophosphamide (ENDOXAN®) + plerixafor (**0,4%, N=1**).

Le tableau ci-dessous répertorie les patients n'ayant reçu qu'un seul cycle de mobilisation, différenciés par les techniques de mobilisation reçues, la maladie (« Autres » correspond aux Leucémies, Tumeurs solides et Maladies auto-immunes), et les dosages de cellules CD34+ circulantes et recueillies lors de la première cytophérèse (voir **Tableau VII**).

Tableau VII : Détails des techniques de mobilisation en fonction de l'indication à l'autogreffe, chez les patients n'ayant reçu qu'un cycle de mobilisation (N=255)

Techniques de mobilisation des CSH	Myélome N (%)	Lymphomes N (%) (LH+LNH)	Autres N (%)	Total N	CD34+ sanguines 1 ^{er} recueil (CD34+/μL) Médiane (min/max)	CD34+recueillies 1 ^{er} recueil Médiane (CD34+/kg) (min/max)
G-CSF seul	89 (68,5)	97 (93,3)	18 (85,7)	204	63 (9/829)	3,77 (0,6/36,87)
G-CSF + ENDOXAN®	36 (27,6)	0 (0)	2 (9,5)	38	56 (16/297)	5,18 (1,38/16,82)
G-CSF + plerixafor	4 (3,1)	7 (6,7) LNH	1 (4,8) TG	12	25 (13/74)	1,66 (0,52/5,53)
G-CSF + ENDOXAN® +plerixafor	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	1	30	1,43
TOTAL	130 (100)	104 (100)	21 (100)	255		

○ Population recevant deux cycles de mobilisation (N=57)

57 patients ont reçu deux cycles de mobilisation.

Au premier cycle (C1), on retrouve parmi les techniques de mobilisation :

- la mobilisation en steady-state (**68,4%, N=39**)
- la chimio-mobilisation (**17,5%, N=10**)
- l'association G-CSF + plerixafor (**14%, N=8**)
- **Aucun patient** n'a reçu la combinaison G-CSF + cyclophosphamide (ENDOXAN®) + plerixafor

Au second cycle (C2), on retrouve parmi les techniques de mobilisation :

- la mobilisation en steady-state (**29,8%, N=17**)
- la chimio-mobilisation (**5,3%, N=3**)
- l'association G-CSF + plerixafor (**57,9%, N=33**)
- la combinaison G-CSF + cyclophosphamide (ENDOXAN®) + plerixafor (**7,1%, N=4**)

○ Population recevant trois cycles de mobilisation (N=7)

7 patients ont reçu trois cycles de mobilisation.

Tous les patients ont eu un premier cycle de mobilisation sous G-CSF seul.

Un patient a reçu une chimio-mobilisation au second cycle, et un troisième cycle sous G-CSF.

Deux patients ont reçu du plerixafor au second cycle, l'un a eu une chimio-mobilisation au troisième cycle et l'autre a reçu encore du plerixafor associé à une chimio-mobilisation.

➤ **Plerixafor :**

17,2% (55 patients) de notre population a reçu du plerixafor durant un des cycles de mobilisation, toutes indications confondues : 25,4% (14 patients) l'ont eu uniquement durant le premier cycle de mobilisation et 61,8% (34 patients) uniquement durant leur deuxième cycle. 7 patients (12,8%) l'ont eu au premier et au deuxième cycle. Parmi ces 55 patients, 44 soit 80% d'entre eux ont pu être autogreffés. Pour les autres patients, l'absence de réalisation de greffe est justifiée principalement par un échec de recueil.

Le diagnostic ayant conduit à la prescription de plerixafor était un myélome dans 47,3% (N=26) des cas, un LNH dans 34,5% (N=19) des cas et un LH dans 9,1% (N=5) des cas. Des prescriptions hors indication de l'AMM ont été relevées pour 9,1% des patients (N=5) : une LAL phi+ (N=2), un choriocarcinome (N=1), un cancer de l'ovaire (N=1) et une tumeur germinale (N=1).

Il faut signaler que l'indication de plerixafor apparaît critiquable chez 3 patients parmi les 21 l'ayant reçu au premier cycle de cytophérèse (soit 14,3%), pour qui nous avons relevé un taux de cellules CD34+ circulantes lors du premier dosage sanguin suffisant, soit supérieur ou égal à 20 CD34+/µL (voir **Tableau IV**)

3. Cellules souches CD34+ mobilisées et recueillies

➤ **Détail du premier cycle de mobilisation :**

En ce qui concerne le taux de cellules CD34+ lors du premier cycle de mobilisation :

- Cellules CD34+ circulantes au premier dosage en pré-aphérèse:

Médiane = 38 CD34+/µL (min=0, max=829)

Une bonne mobilisation a été observée chez 68,6% de la cohorte (> 20 CD34+/µL) et 20,4% ont été en échec de mobilisation (< 10 CD34+/µL) (voir **Tableau VIII**).

Tableau VIII : Répartition de la cohorte en fonction de la numération en cellules CD34+ lors du premier dosage sanguin et de l'indication à l'autogreffe (N=319)

	<i>Total</i>	MM	LNH	Hodgkin	LA	Solides + MAI
	<i>(N, %)</i>	<i>(N, %)</i>	<i>(N, %)</i>	<i>(N, %)</i>	<i>(N, %)</i>	<i>(N, %)</i>
TOTAL	<i>N=319</i>	<i>N=161</i>	<i>N=102</i>	<i>N=25</i>	<i>N=14</i>	<i>N=17</i>
Mauvaise mobilisation	<i>65</i>	<i>27</i>	<i>24</i>	<i>6</i>	<i>5</i>	<i>3</i>
<i>(<10 CD34+/µL)</i>	<i>20,4%</i>	<i>16,8%</i>	<i>23,5%</i>	<i>24%</i>	<i>35,7%</i>	<i>17,6%</i>
Taux non prédictif	<i>35</i>	<i>13</i>	<i>15</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>2</i>
<i>(entre 10 et 20 CD34+/µL)</i>	<i>11%</i>	<i>8,1%</i>	<i>14,7%</i>	<i>12%</i>	<i>14,3%</i>	<i>11,8%</i>
Bonne mobilisation	<i>219</i>	<i>121</i>	<i>63</i>	<i>16</i>	<i>7</i>	<i>12</i>
<i>(>20 CD34+/µL)</i>	<i>68,6%</i>	<i>75,1%</i>	<i>61,8%</i>	<i>64%</i>	<i>50%</i>	<i>70,6%</i>

- Cellules CD34+ recueillies à l'issu du premier cycle de cytophèrese (greffon) :
Médiane = 5,56 CD34+/kg (min=0, max=36,87).
83,7% de la cohorte ont eu un bon recueil de cellules CD34+ ($\geq 2.10^6$ CD34+/kg en une cycle de mobilisation, soit maximum 4 séances de cytophèrese), contre 16,3% d'échec ($< 2.10^6$ CD34+/kg) (voir **Tableau IX**)

Tableau IX : Répartition de la cohorte en fonction de la somme des cellules CD34+ récoltées lors du premier cycle de cytophèrese (N=319)

	Total (N, %)	MM (N, %)	LNH (N, %)	Hodgkin (N, %)	LA (N, %)	Solides + MAI (N, %)
	N=319	N=161	N=102	N=25	N=14	N=17
Mauvais recueil (< 2.10⁶ CD34+/kg)	52 16,3%	23 14,3%	18 17,6%	5 20%	5 35,7%	1 5,9%
Bon recueil (≥ 2.10⁶ CD34+/kg)	267 83,7%	138 85,7%	84 82,4%	20 80%	9 64,3%	16 94,1%

- Concernant les valeurs biologiques de plaquettes et de leucocytes lors du premier dosage sanguin de cellules souches CD34+, on retrouve :
 - **Plaquettes (N=317):** médiane = 140 G/L (min=2, max=711). 166 patients, soit 52,4% ont une valeur de plaquettes inférieure à 150 G/L, et 66 patients, soit 20,8% ont une valeur de plaquettes inférieure à 50 G/L (voir **Tableau X**),
 - **Leucocytes (N=317) :** médiane = 24,95 G/L (min=0,2, max=121,3) (voir **Tableau X**).
- Durant ce premier cycle de cytophèrese, on peut comptabiliser entre 0 et 4 jours de cytophèrese au maximum. Le nombre de jours moyen est de 1,6 jours (voir **Tableau X**).

Tableau X : Analyse de la numération plaquettaire et leucocytaire, ainsi que du nombre de jours de cytophérèse lors du premier cycle de cytophérèse (N=319)

	Total (N, %) N=319	MM (N, %) N=161	LNH (N, %) N=102	Hodgkin (N, %) N=25	LA (N, %) N=14	Solides + MAI (N, %) N=17
Jours de cytophérèse	1,6	1,7	1,3	1,6	1,4	1,6
(moyenne, écart type)	0,9	0,8	0,8	0,9	1,2	0,8
Plaquettes	140	209	61	124	138	96
(médiane, Min/Max)	2/711	18/432	6/580	5/319	2/281	33/711
Leucocytes	24,95	32,6	18	18,9	19,3	19,3
(médiane, Min/Max)	0,2/121,3	0,2/78,8	0,3/121,3	1,2/45,2	0,3/85,5	2/72,8

4. Perte à la décongélation des poches de greffon

(NB : Aucune donnée n'a été relevée concernant les MAI)

On observe une perte quantitative entre la congélation et la décongélation des poches de cellules CD34+ collectées. Cette perte est exprimée en pourcentage, comparant la quantité de cellules collectées avant congélation, et la numération faite sur la poche décongelée.

Dans cette étude, le pourcentage de perte a été relevé pour 197 patients (N=197). La perte moyenne s'élève à 37% (médiane 34,4%, min=0, max=86,4%). Parmi les hémopathies, ce taux oscille entre 37,8% pour les MM et 32,7% pour les LH. Il reste le plus élevé dans les tumeurs solides, où on relève un taux moyen de perte de 47,4% (voir **Tableau IV**).

Parmi les patients dont ce pourcentage a pu être relevé (N=197), on recense 34 patients (17,3%) ayant reçu du plerixafor durant leur(s) mobilisation(s) contre 163 patients (82,7%) sans plerixafor.

- Pour les patients ayant reçu du plerixafor : la perte moyenne s'élève à 32,3% ($\pm 13,6$) (médiane=30, min=10,4, max=59,5)
- Pour les patients n'ayant pas reçu de plerixafor : la perte moyenne s'élève à 38% ($\pm 18,8$) (médiane= 35,2, min=0, max=86,4).

5. Sortie d'aplasie

(NB : Aucune donnée n'a été relevée concernant les MAI)

Parmi les patients pour lesquels les données ont été relevées (N=197), le délai moyen de récupération en PNN est de 12 jours (médiane=11 ; min=8 ; max=73).

Pour les hémopathies, ce délai moyen varie entre 11 jours pour les MM et 14 jours pour les LNH, LH et LA. Il est aussi de 11 jours pour les tumeurs solides (voir **Tableau IV**).

B. Evaluation de l'influence des facteurs et modèles de prédiction

Le type de modèle retenu pour notre étude est la régression linéaire. Des analyses univariées et multivariées ont été appliquées pour chaque critère d'évaluation défini précédemment (cf. paragraphe « C. Méthodes d'évaluation ») (voir **Tableau XI à XV**).

1. Mobilisation : Numération des cellules souches CD34+ circulantes lors du premier dosage sanguin

- **Analyses univariées et multivariées**

Tableau XI : Analyses univariées et multivariées relatives à la numération des cellules CD34+ circulantes lors du premier dosage sanguin

Covariable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value
Constante				4,28817	1,54726	0,00592
Myélome	-0,5565	0,5528	0,315			
LH	-2,0296	1,0222	0,0479	-2,80242	1,00925	0,00583
LNH	1,2380	0,5905	0,0368	-2,92867	1,04011	0,00518
LNH indolent	3,9604	0,9512	4,04.10⁻⁵	3,20515	1,05294	0,00254
LNH agressif	-0,2809	0,6581	0,67			

Tumeur germinale	2,4575	1,5802	0,121			
Leucémie	-2,143	1,344	0,112			
Tumeur cérébrale	0,4539	2,2251	0,838			
MAI	4,1765	3,4938	0,233			
Tabac	0,2841	0,6100	0,642			
Diabète	1,135	1,200	0,345			
Age	0,006438	0,022670	0,777			
IMC	0,1869	0,0596	0,00187	0,15479	0,05791	0,00793
BSA	2,949	1,203	0,0148			
Sexe	-1,2430	0,5601	0,0272	-1,11163	0,54536	0,04237
Historique de chimiothérapie	-0,4504	0,5715	0,431			
Chimiothérapie plus d'un an	0,2379	0,6750	0,725			
Chimiothérapie dans l'année	-0,7669	0,6537	0,242			
2 lignes de chimiothérapie	0,3606	0,6300	0,567			
Plus de 2 lignes de chimiothérapie	-1,5149	0,9162	0,0993			
ATCD de RT	-1,5896	0,6951	0,0229	-1,59678	0,67378	0,01841
Protocole d'induction par :						
- Rituximab	2,0429	0,6149	0,000997	3,04163	1,06647	0,00464
- Brentuximab	-2,7489	1,1879	0,0213			
- Daratumumab	-0,2123	1,8867	0,91			
- Agent alkylant	0,6396	0,5595	0,254			
- Sel de platine	1,1683	0,6175	0,0594			
- Lénalidomide	-2,5629	0,9826	0,00953	-2,47257	0,95709	0,01024
- Thalidomide	0,4029	0,5671	0,478			
- IMiD	-0,4664	0,5541	0,401			
- Bortézomib	-0,1569	0,5561	0,778			
- Carfilzomib	-2,0623	1,5820	0,193			
Cyclophosphamide de mobilisation	-1,5532	0,7618	0,0423			

L'analyse multivariée incluait toutes les variables significatives en analyse univariée ($p < 0,2$). La sélection par le critère AIC d'Akaike ainsi que la sélection descendante ($p < 0,05$) ont ensuite été appliquées afin de valider le modèle final. Les coefficients et les p values significatives sont en gras.

Parmi les 32 covariables analysées, 15 ont été retenues lors de l'analyse univariée et incluses dans le test multivarié.

Le modèle final du test multivarié n'inclut plus que 8 covariables à savoir 3 covariables ayant un effet positif : « LNH indolent », « IMC » et « Protocole d'induction par rituximab » ; 5 covariables ayant un effet négatif : « LH », « LNH », « Sexe (Féminin) », « Antériorité de RT » et « Protocole d'induction par lénalidomide ».

- **Modèle final de prédiction**

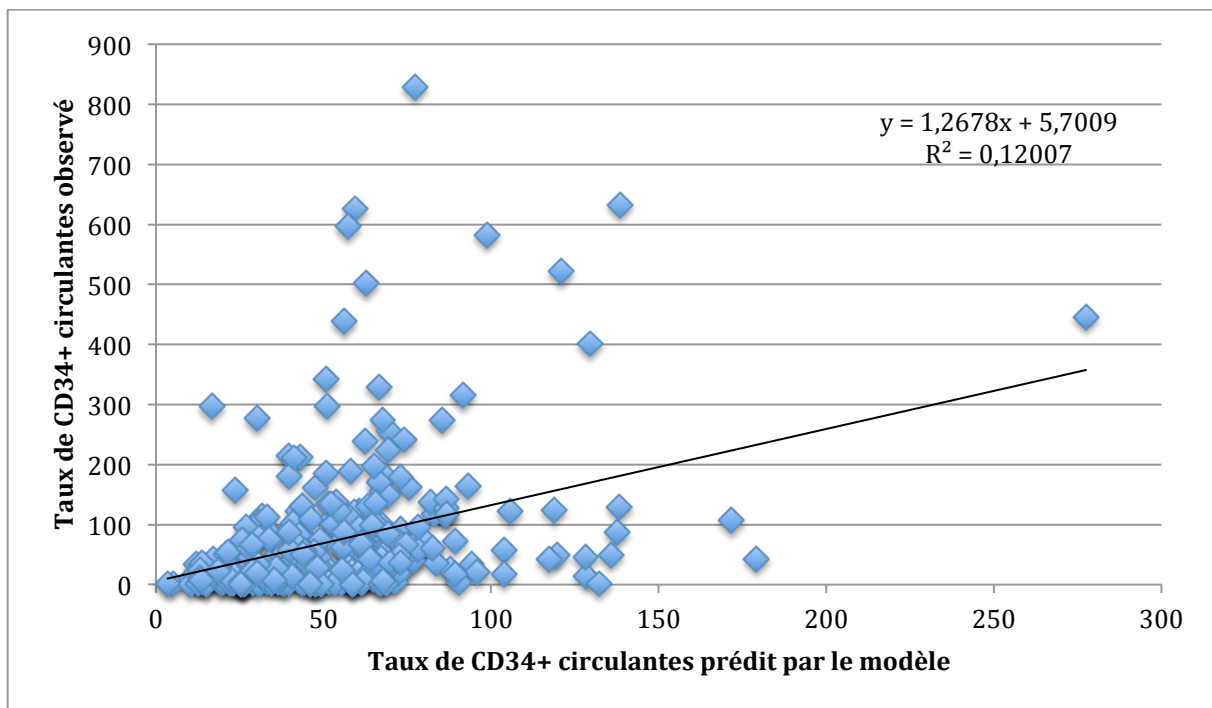


Figure 18 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du taux de cellules CD34+ circulantes observé en fonction de celui prédit par le modèle, exprimé en CD34+/ μ L

Le coefficient de détermination R^2 reflète la qualité d'ajustement du modèle. Sur la figure ci-dessus (**Figure 18**), ce modèle prédit correctement 12% des valeurs analysées.

2. Recueil : Numération des cellules souches CD34+ recueillies à la première cytophèrese

- Analyses univariée et multivariée

Tableau XII : Analyses univariée et multivariée relatives à la numération des cellules CD34+ recueillies lors de la première cytophèrese

Covariable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value
<i>Constante</i>				<i>0,378329</i>	<i>0,061412</i>	<i>2,49.10⁻⁹</i>
Myélome	-0,16782	0,10344	0,106	0,301255	0,118617	0,01163
LH	-0,34134	0,19512	0,0813			
LNH	0,15207	0,11091	0,171			
LNH indolent	3,7861	0,9525	8,91.10⁻⁵			
LNH agressif	-0,06912	0,67800	0,919			
Tumeur germinale	0,64447	0,29708	0,0309	0,421191	0,134253	0,00189
Leucémie	-0,30244	0,28408	0,288			
Tumeur cérébrale	1,00707	0,39455	0,0112	0,899762	0,177282	7,03.10⁻⁷
MAI	0,92706	0,62518	0,139			
Tabac	-0,10060	0,11386	0,378			
Diabète	-0,03672	0,22957	0,873			
Age	-0,005804	0,004241	0,172			
IMC	0,0005455	0,0112840	0,961			
BSA	0,04444	0,22612	0,844			
Sexe	-0,2517	0,1051	0,0173			
Historique de chimiothérapie	-0,03893	0,10874	0,721			
Chimiothérapie plus d'un an	0,1928	0,6854	0,779			
Chimiothérapie dans l'année	-0,01194	0,69751	0,986			
2 lignes de chimiothérapie	1,1226	0,6643	0,0921			

Plus de 2 lignes de chimiothérapie ATCD de RT	-1,5007	0,9292	0,107			
	-0,26395	0,13480	0,0512			
Protocole d'induction par :						
- Rituximab	0,26079	0,11564	0,0249			
- Brentuximab	-0,47173	0,22577	0,0375			
- Daratumumab	0,18656	0,33822	0,582			
- Agent alkylant	0,08104	0,10487	0,44			
- Sel de platine	0,14434	0,11589	0,214			
- Lénalidomide	-0,22038	0,19572	0,261			
- Thalidomide	-0,15090	0,10549	0,154			
- IMiD	-0,23643	0,10306	0,0225	-0,258653	0,114562	0,02473
- Bortézomib	-0,1740	0,1036	0,0942			
- Carfilzomib	0,03933	0,31710	0,901			
Cyclophosphamide de mobilisation	0,34363	0,14618	0,0194	0,321717	0,079254	6,38.10⁻⁵
Numération plaquettaire pré-aphérèse	-0,002725	0,011129	0,807			
Numération leucocytaire pré-aphérèse	0,02373	0,02236	0,29			
Plerixafor	-0,61140	0,21222	0,00426			
Numération des cellules CD34+ à la première cytophérèse	0,177200	0,005972	<2.10⁻¹⁶	0,173617	0,005547	<2.10⁻¹⁶
Ratio CD34+ circulantes/ Leucocytes sanguins	0,11673	0,01878	1,78.10⁻⁹	0,022059	0,010361	0,03411

L'analyse multivariée incluait toutes les variables significatives en analyse univariée ($p < 0,2$). La sélection par le critère AIC d'Akaike ainsi que la sélection descendante ($p < 0,05$) ont ensuite été appliquées afin de valider le modèle final. Les coefficients et les p values significatives sont en gras.

Parmi les 37 covariables analysées, 21 ont été retenues lors de l'analyse univariée et incluses dans le test multivarié.

Le modèle final du test multivarié n'inclut plus que 7 covariables à savoir 6 covariables ayant un effet positif sur le taux de cellules CD34+ récoltées durant le première cytophérèse : « MM », « Tumeur germinale », « Tumeur cérébrale », « Cyclophosphamide de mobilisation », « Numération des cellules CD34+ circulantes à la première

cytaphérèse », « Ratio CD34+/Leucocytes sanguins » ; une seule covariable a un effet négatif : « Protocole d'induction par IMID (thalidomide + lénalidomide) ».

- **Modèle final de prédiction**

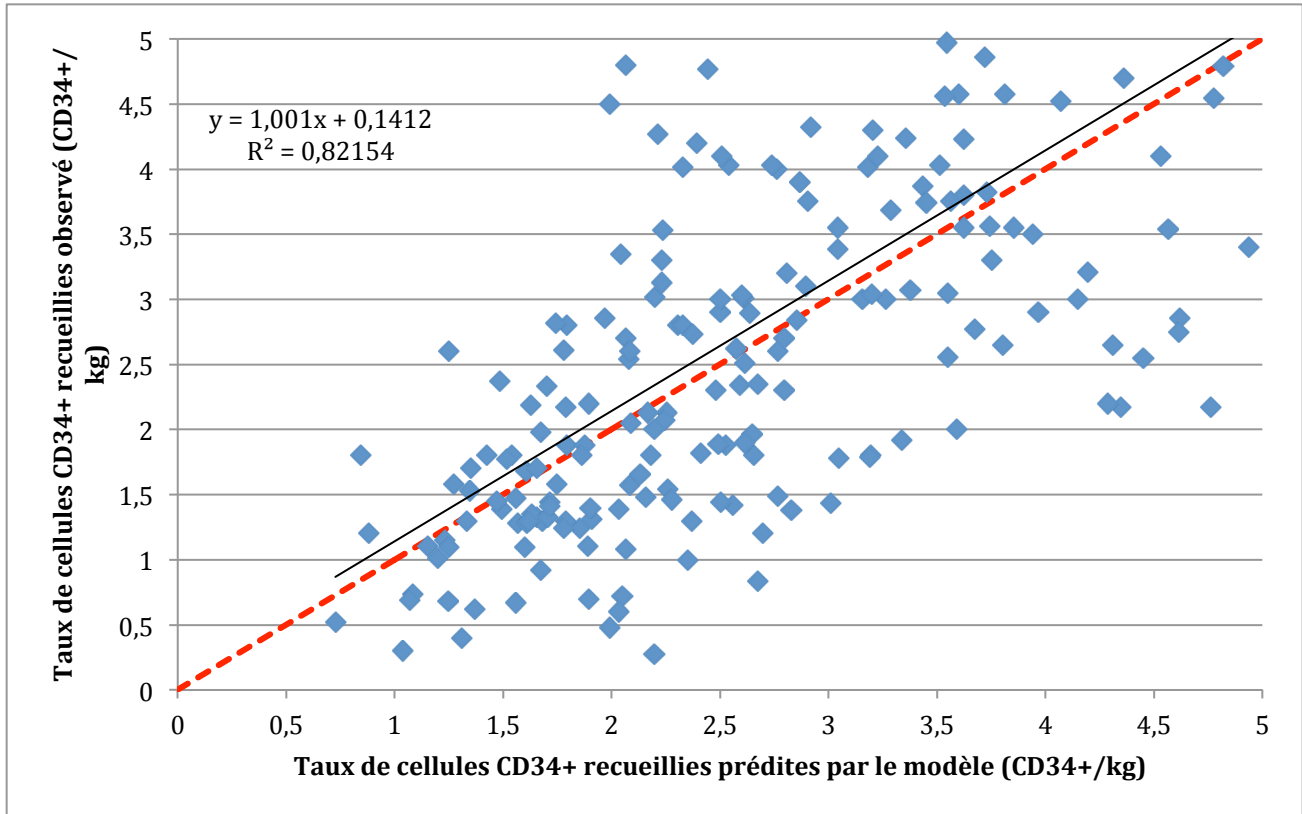


Figure 19 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du taux de cellules CD34+ recueillies observé en fonction de celui prédit par le modèle, exprimé en CD34+/kg

Le coefficient de détermination R^2 reflète la qualité d'ajustement du modèle. Sur la figure ci-dessus (**Figure 19**), ce modèle prédit correctement 82% des valeurs analysées.

Si l'on détermine le seuil de « bon recueil » à 2.10^6 CD34+/kg, on peut établir une sensibilité du modèle à 62,5% (capacité du modèle à détecter les vrais positifs, à savoir les recueils de cellules CD34+ inférieurs à 2.10^6 CD34+/kg, parmi les résultats positifs) et une spécificité à 95,2% (capacité du modèle à détecter les vrais négatifs, à savoir les recueils de cellules CD34+ supérieurs à 2.10^6 CD34+/kg parmi les résultats négatifs).

3. Recueil : Numération de cellules CD34+ recueillies à la première cytophérèse chez les patients ayant < 50 CD34+/ μ L au premier dosage sanguin

- Analyses univariée et multivariée

Tableau XIII : Analyses univariée et multivariée relatives à la numération des cellules CD34+ recueillies lors de la première cytophérèse, chez les patients ayant < 50 CD34+/ μ L au premier dosage sanguin

Covariable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value
<i>Constante</i>				0,728919	0,223915	0,00101
Myélome	0,10191	0,06939	0,144			
LH	0,01855	0,11184	0,868			
LNH	-0,13959	0,07587	0,068	-0,226027	0,067194	0,00101
LNH indolent	0,7369	0,7760	0,344			
LNH agressif	-0,8590	0,3614	0,0189			
Tumeur germinale	-0,17749	0,23815	0,457			
Leucémie	-0,13853	0,18587	0,457			
Tumeur cérébrale	0,71665	0,28458	0,013			
MAI	NA	NA	NA			
Tabac	-0,06668	0,07674	0,387			
Diabète	-0,14939	0,17307	0,39			
Age	-0,002330	0,002558	0,364			
IMC	-0,015436	0,008286	0,0647	-0,016844	0,006090	0,00650
BSA	-0,1827	0,1601	0,256			
Sexe	-0,05844	0,07107	0,412			
Historique de chimiothérapie	-0,15163	0,07106	0,0347			
Chimiothérapie plus d'un an	-0,2760	0,3845	0,474			
Chimiothérapie dans l'année	0,03504	0,36533	0,924			
2 lignes de chimiothérapie	0,4687	0,3832	0,223			

Plus de 2 lignes de chimiothérapie	-0,8837	0,4448	0,049			
ATCD de RT	-0,10881	0,08937	0,226			
Protocole d'induction par :						
- Rituximab	-0,05911	0,08535	0,49			
- Brentuximab	-0,14379	0,11853	0,227			
- Daratumumab	0,2210	0,2379	0,354			
- Agent alkylant	-0,02930	0,07023	0,677			
- Sel de platine	0,01309	0,07934	0,869			
- Lénalidomide	0,07031	0,108585	0,518			
- Thalidomide	0,01319	0,07170	0,854			
- IMiD	0,04153	0,06976	0,553			
- Bortézomib	0,09283	0,06954	0,184			
- Carfilzomib	0,15110	0,20704	0,467			
Cyclophosphamide de mobilisation	0,37383	0,09145	7,44.10⁻⁵			
Numération plaquettaire pré-aphérèse	-0,010894	0,007656	0,157	-0,016001	0,007978	0,04697
Numération leucocytaire pré-aphérèse	-0,04507	0,01498	0,00313			
Plerixafor	-0,18997	0,10751	0,0795			
Numération des cellules CD34+ circulantes au premier dosage sanguin	0,24597	0,03045	3,29.10⁻¹³	0,232360	0,028285	1,85.10⁻¹³
Ratio CD34+ circulantes/Leucocytes sanguins	0,09770	0,01659	2,94.10⁻⁸	0,050567	0,017117	0,00372

L'analyse multivariée incluait toutes les variables significatives en analyse univariée ($p < 0,2$). La sélection par le critère AIC d'Akaike ainsi que la sélection descendante ($p < 0,05$) ont ensuite été appliquées afin de valider le modèle final. Les coefficients et les p values significatives sont en gras.

Parmi les 37 covariables analysées, 14 ont été retenues lors de l'analyse univariée et incluses dans le test multivarié.

Le modèle final du test multivarié n'inclut plus que 5 covariables dont 2 ayant un effet positif sur le taux de cellules CD34+ recueillies à la première cytophérèse, à savoir « Numération des cellules CD34+ circulantes lors de la première cytophérèse » et « Ratio

CD34+/Leucocytes sanguins ». 3 covariables ont un effet négatif à savoir « Numération plaquettaire sanguine », « IMC » et « LNH ».

- **Modèle final de prédiction**

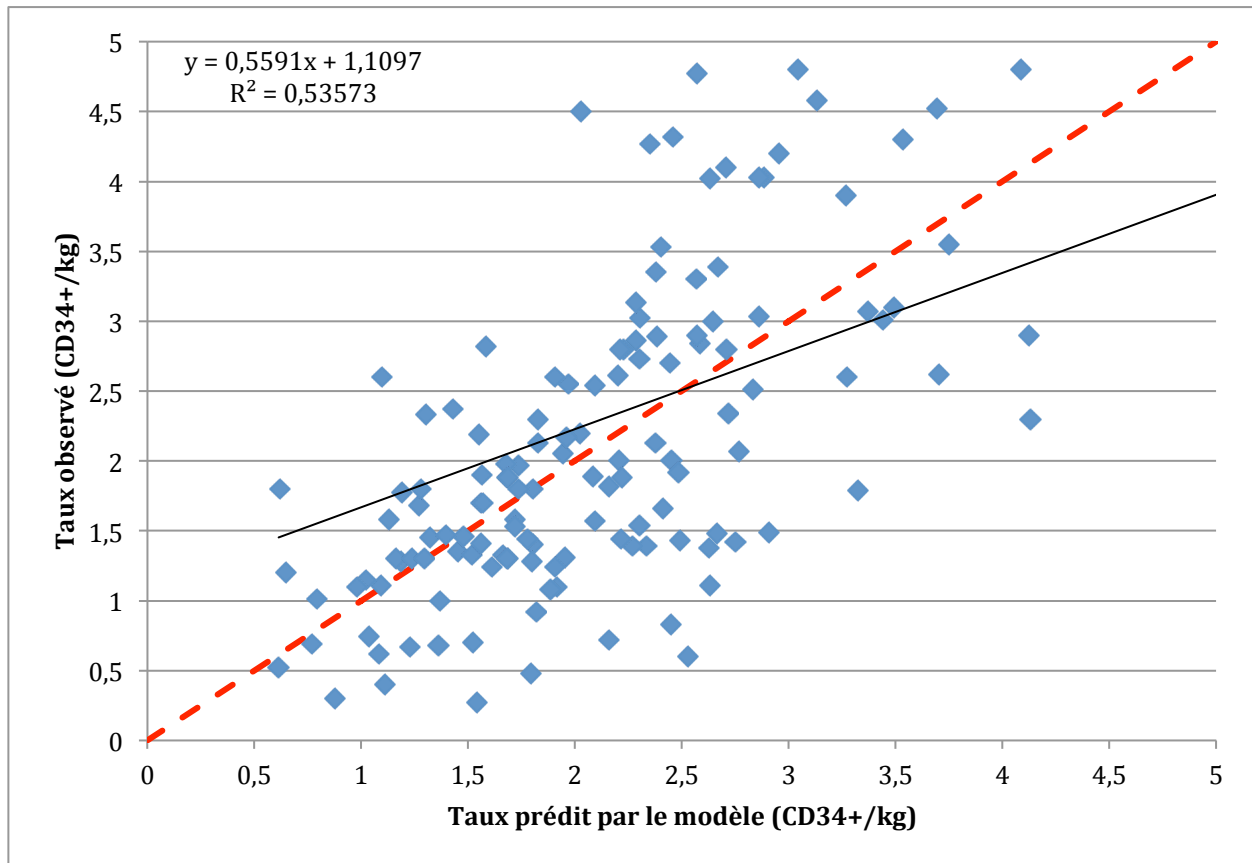


Figure 20 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du taux de cellules CD34+ recueillies à la première cytophérèse, chez les patients ayant un taux de CD34+ circulantes inférieur à $50 \text{ CD34+}/\mu\text{L}$ au premier dosage sanguin, exprimé en $\text{CD34+}/\text{kg}$

Le coefficient de détermination R^2 reflète la qualité d'ajustement du modèle. Sur la figure ci-dessus (**Figure 20**), ce modèle prédit correctement 53,6% des valeurs analysées.

Si l'on détermine le seuil de « bon recueil » à $2.10^6 \text{ CD34+}/\text{kg}$, on peut établir une sensibilité du modèle à 73,3% et une spécificité à 86,1%.

4. Pourcentage de perte en cellules CD34+ suite à la décongélation du greffon

- Analyses univariée et multivariée

Tableau XIV : Analyses univariée et multivariée relatives au pourcentage de perte en cellules CD34+ recueillies suite à la décongélation du greffon

Covariable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value
<i>Constante</i>				3,66007	0,52513	5,02.10 ⁻¹¹
Myélome	0,09323	0,22531	0,679			
LH	-0,4092	0,3858	0,29			
LNH	-0,1957	0,2631	0,458			
LNH indolent	0,4293	0,4651	0,357			
LNH agressif	-0,4173	0,2935	0,157			
Tumeur germinale	0,7795	0,5310	0,144			
Leucémie	0,1538	0,5647	0,786			
Tumeur cérébrale	0,4150	0,9098	0,649			
MAI	NA	NA	NA			
Tabac	0,0485	0,2459	0,844			
Diabète	0,3865	0,4214	0,36			
Age	-0,005503	0,009082	0,545			
IMC	-0,04236	0,02576	0,102			
BSA	-0,3961	0,5059	0,435			
Sexe	-0,08156	0,22569	0,718			
Historique de chimiothérapie	-0,1936	0,2358	0,412			
Chimiothérapie plus d'un an	-0,1018	0,2824	0,719			
Chimiothérapie dans l'année	-0,3440	0,2687	0,202			
2 lignes de chimiothérapie	-0,01054	0,26553	0,968			

Plus de 2 lignes de chimiothérapie	-0,5819	0,3667	0,114			
ATCD de RT	-0,3924	0,2907	0,179			
Protocole d'induction par :						
- Rituximab	-0,007131	0,269868	0,979			
- Brentuximab	-0,6368	0,4467	0,156			
- Daratumumab	0,6031	0,6473	0,353			
- Agent alkylant	0,09912	0,22644	0,662			
- Sel de platine	-0,1023	0,2614	0,696			
- Lénalidomide	-0,2444	0,3608	0,499			
- Thalidomide	0,06133	0,22572	0,786			
- IMiD	-0,05383	0,22315	0,81			
- Bortézomib	0,1229	0,2228	0,582			
- Carfilzomib	-0,3329	0,5334	0,533			
Cyclophosphamide de mobilisation	0,06655	0,29161	0,82			
Numération plaquettaire pré-aphérèse	0,05270	0,02473	0,0344	0,05020	0,2410	0,03862
Numération leucocytaire pré-aphérèse	0,07818	0,04940	0,115			
Plerixafor	-0,5019	0,2928	0,0881			
Numération des cellules CD34+ lors du premier dosage sanguin	0,11465	0,02601	1,73.10⁻⁵	0,07890	0,02853	0,00625
Ratio CD34+ circulantes/Leucocytes sanguins	0,04912	0,05588	0,38			
Numération des cellules CD34+ dans le greffon avant décongélation (théorique)	0,15064	0,03792	9,99.10⁻⁵	0,54480	0,22085	0,01451

L'analyse multivariée incluait toutes les variables significatives en analyse univariée ($p < 0,2$). La sélection par le critère AIC d'Akaike ainsi que la sélection descendante ($p < 0,05$) ont ensuite été appliquées afin de valider le modèle final. Les coefficients et les p values significatives sont en gras.

Parmi les 38 covariables analysées, 11 ont été retenues lors de l'analyse univariée et incluses dans le test multivarié.

Le modèle final du test multivarié n'inclut plus que 3 covariables, toutes ayant un effet positif sur la perte à la décongélation, autrement dit elles augmentent la perte de cellules

CD34+ lors de la décongélation. On liste « Numération plaquettaire sanguine », « Numération des cellules CD34+ circulantes au premier dosage sanguin », « Numération des cellules CD34+ dans le greffon avant décongélation (théorique) ».

Le plerixafor ressort significatif en analyse univariée. Il aurait alors un effet négatif sur le pourcentage de perte, soit une diminution de cette perte. Or, cette covariable perd sa significativité lors de l'analyse multivariée.

- **Modèle final de prédiction**

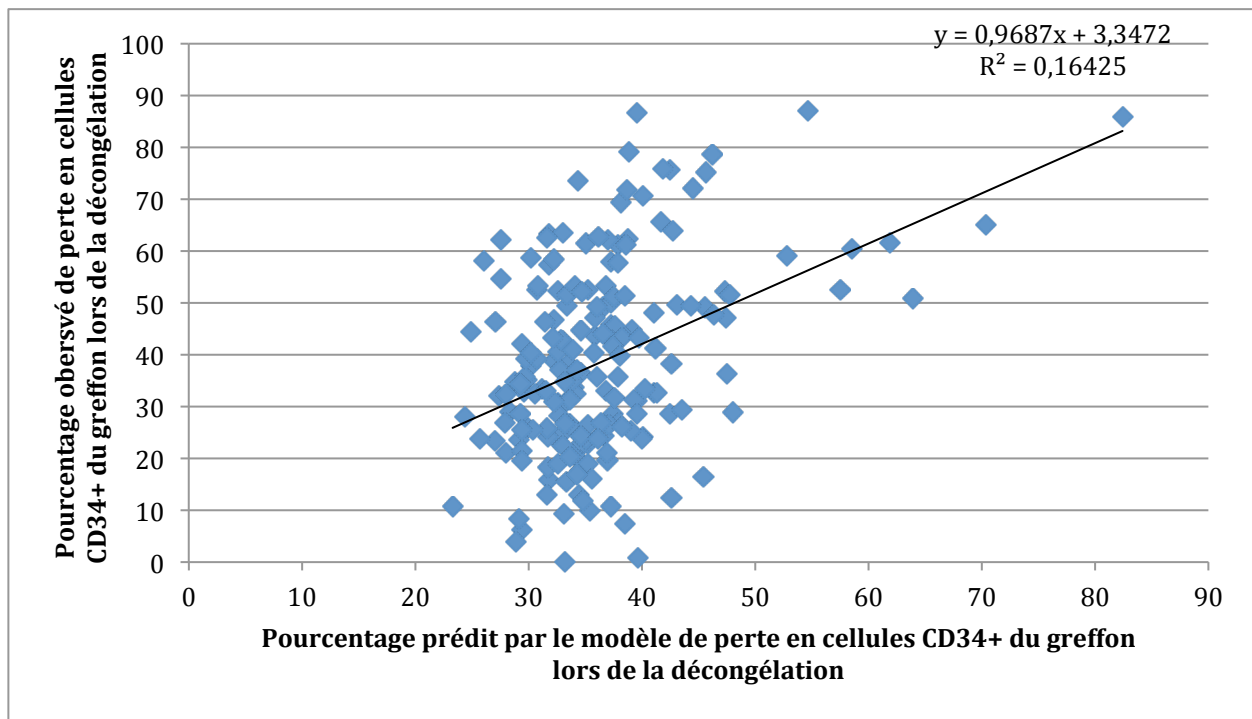


Figure 21 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du pourcentage de perte en cellules CD34+ lors de la décongélation du greffon

Le coefficient de détermination R^2 reflète la qualité d'ajustement du modèle. Sur la figure ci-dessus (**Figure 21**), ce modèle prédit correctement 16% des valeurs analysées.

5. Délai en jours de sortie d'agranulocytose en post-autogreffe

- Analyses univariée et multivariée

Tableau XV : Analyses univariée et multivariée relatives au délai en jours de sortie d'agranulocytose en post-autogreffe

Covariable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value	Coefficient	Erreur standard du coefficient	p value
<i>Intercept</i>				3,91056	0,10703	< 2.10-16
Myélome	-0,37139	0,04062	<2.10 ⁻¹⁶			
LH	0,24986	0,08139	0,00245			
LNH	0,37964	0,04982	1,08.10 ⁻¹²	0,18095	0,06192	0,003901
LNH indolent	0,32673	0,09763	0,000982			
LNH agressif	0,34494	0,05854	1,65.10 ⁻⁸			
Tumeur germinale	-0,20055	0,11410	0,0804			
Leucémie	0,32042	0,11947	0,00794	0,36010	0,10462	0,000712
Tumeur cérébrale	-0,10639	0,19593	0,588			
MAI	NA	NA	NA			
Tabac	-0,03048	0,05346	0,569			
Diabète	-0,02753	0,09187	0,765			
Age	-0,004361	0,001933	0,0252			
IMC	-0,010568	0,005536	0,0577			
BSA	-0,04084	0,10910	0,709			
Sexe	-0,06580	0,04840	0,176			
Historique de chimiothérapie	0,21352	0,04852	1,78.10 ⁻⁵	-0,11785	0,05040	0,020412
Chimiothérapie plus d'un an	0,18434	0,05941	0,0022			
Chimiothérapie dans l'année	0,19052	0,05651	0,000901			
2 lignes de chimiothérapie	0,18231	0,05569	0,00125			
Plus de 2 lignes de chimiothérapie	0,16158	0,07866	0,0413			

ATCD de RT	-0,03957	0,06292	0,53			
Protocole d'induction par :						
- Rituximab	0,36340	0,05198	4,23.10⁻¹¹			
- Brentuximab	0,31002	0,09414	0,00118	0,36690	0,09054	7,42.10⁻⁵
- Daratumumab	-0,13445	0,13940	0,336			
- Agent alkylant	0,27975	0,04450	2,08.10⁻⁹			
- Sel de platine	0,33370	0,05102	5,25.10⁻¹⁰	0,21799	0,06756	0,001477
- Lénalidomide	-0,14084	0,07715	0,0695			
- Thalidomide	-0,28382	0,04418	9,91.10⁻¹⁰			
- IMiD	-0,32805	0,04194	3,22.10⁻¹³			
- Bortézomib	-0,337766	0,04149	4,65 .10⁻¹⁴	-0,22402	0,07013	0,001643
- Carfilzomib	-0,23250	0,11379	0,0424	-0,23948	0,10302	0,021158
Cyclophosphamide de mobilisation	-0,20300	0,06112	0,00107			
Numération plaquettaire pré-aphérèse	-0,022725	0,005138	1,61.10⁻⁵			
Numération leucocytaire pré-aphérèse	-0,02318	0,01058	0,0296			
Plerixafor	0,11394	0,06302	0,0721			
Numération des cellules CD34+ circulants à la première cytophérèse	0,0007762	0,0058683	0,895			
Ratio CD34+ circulantes/Leucocytes sanguins	0,005344	0,012034	0,658			
Quantité de cellules CD34+ greffées	-0,08693	0,06294	0,169	-0,26416	0,04918	2,30.10⁻⁷

L'analyse multivariée incluait toutes les variables significatives en analyse univariée ($p < 0,2$). La sélection par le critère AIC d'Akaike ainsi que la sélection descendante ($p < 0,05$) ont ensuite été appliquées afin de valider le modèle final. Les coefficients et les p values significatives sont en gras.

Parmi les 38 covariables analysées, 29 ont été retenues lors de l'analyse univariée et incluses dans le test multivarié.

Le modèle final du test multivarié n'inclut plus que 8 covariables, dont 4 covariables influant positivement sur le délai, autrement dit, elles augmentent la durée d'aplasie : « Protocole d'induction par sels de platine », « Protocole d'induction par brentuximab », « Leucémie » et « LNH ». 4 covariables ont un effet négatif, donc raccourcissent le délai d'aplasie, à savoir « Quantité de cellules greffées », « Protocoles d'induction par

carfilzomib », « Protocole d'induction par bortézomib » et « Historique de chimiothérapie ».

A noter pour ce modèle, les covariables « Chimiothérapie plus d'un an », « Chimiothérapie dans l'année », « 2 lignes de chimiothérapie » et « plus de 2 lignes de chimiothérapie » n'ont pas été prises en compte lors du test multivarié. Leur significativité allait dans le même sens, et ces 4 covariables sont représentées par la covariable « Historique de chimiothérapie ». Afin d'alléger le modèle et de le rendre plus puissant, nous avons fait le choix de ne pas les intégrer dans le test multivarié.

- **Modèle final de prédiction**

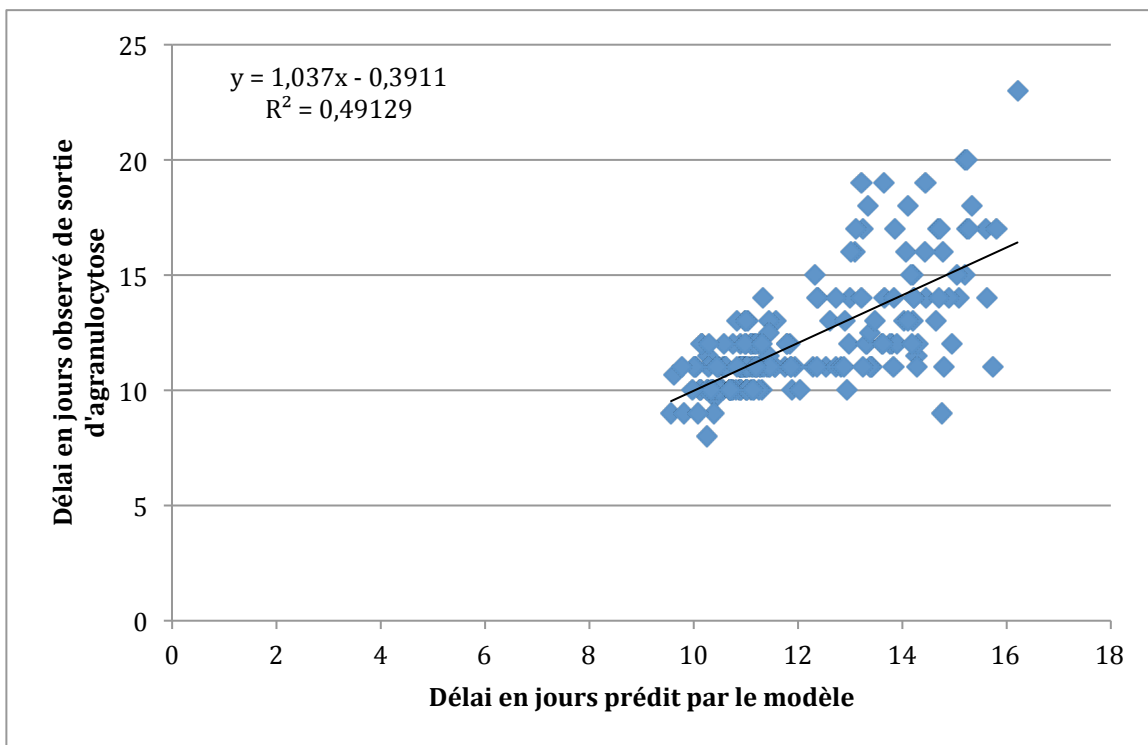


Figure 22 : Représentation graphique de la régression linéaire établie à partir du modèle final, du délai en jours de sortie d'agranulocytose

Le coefficient de détermination R^2 reflète la qualité d'ajustement du modèle. Sur la figure ci-dessus (**Figure 22**), ce modèle prédit correctement 49% des valeurs analysées.

IV. Discussion

Au cours de cette étude, nous avons mesuré l'impact de plusieurs facteurs reliés au patient sur quatre critères relatifs à l'autogreffe. Le principal but est de pouvoir caractériser les patients à risque d'échec de mobilisation afin d'optimiser la prise en charge en amont.

Tout d'abord, la répartition des indications à l'autogreffe au sein de notre cohorte était comparable à celle de l'Agence de Biomédecine, selon le Rapport médical et scientifique de 2016 (2). En effet, la proportion des hémopathies malignes, des tumeurs solides et des maladies auto-immunes ne différaient pas de manière significative (respectivement $p=0,15$, $p=0,36$ et $p=0,60$). Ce premier résultat nous a permis de travailler sur une cohorte représentative de la population générale.

Le premier critère étudié est **la mobilisation représentée par la numération des cellules CD34+ circulantes en amont de la cytophérèse**. Parmi les différents facteurs étudiés en analyse univariée, les facteurs retrouvés comme indépendamment significatifs dans l'augmentation de ce taux de cellules CD34+ sont le diagnostic de LNH ($p=0,04$), et plus particulièrement de LNH indolent ($p=4.10^{-5}$), de tumeur germinale ($p=0,12$), un protocole d'induction par rituximab ($p=0,001$) et par sels de platine ($p=0,06$). L'IMC s'est montré également significatif ($p=0,002$). A contrario, un diagnostic de leucémie ($p=0,1$) ou de LH ($p=0,05$) semblent faire diminuer ce taux, tout comme le sexe féminin ($p=0,03$), le fait d'avoir reçu plus de deux lignes de chimiothérapie ($p=0,1$), un radiothérapie antérieure ($p=0,02$), un protocole d'induction par brentuximab ($p=0,02$), ou lénalidomide ($p=0,01$), ou carfilzomib ($p=0,19$) et enfin le recours au cyclophosphamide lors de la mobilisation ($p=0,04$).

En analyse multivariée, on ne retient dans le modèle final seulement le diagnostic de **LNH indolent** ($p=0,002$), l'**IMC** ($p=0,008$) et le **protocole d'induction par rituximab** ($p=0,005$) comme facteurs faisant augmenter le taux de CD34+ circulantes. Dans la littérature, on retrouve des résultats contradictoires. Certaines études ont montré que le diagnostic de LNH était un facteur de risque de mauvaise mobilisation, mais sans faire la distinction sur le caractère indolent ou agressif de la maladie (86,87). D'autres ne montrent pas de différence significative entre le myélome et le lymphome (119).

L'IMC n'a pas été décrit dans la littérature, cependant le poids a été évalué dans quelques études. Ici encore, les résultats se contredisent : Donmez et al. montrent qu'une augmentation du poids serait un facteur de risque de mauvaise mobilisation (86), alors que Wutcher et al. ne trouvent pas d'influence significative du poids sur la mobilisation (119).

Concernant le rituximab, plusieurs études s'accordent à dire que l'ajout du rituximab au protocole d'induction ne modifie pas la mobilisation, dont la plus récente date de 2013 (120-122).

Dans notre modèle final, **le diagnostic de LH** ($p=0,006$), de **LNH** ($p=0,005$) (indolents et agressifs), le **sexe féminin** ($p=0,03$), **l'exposition à la radiothérapie** ($p=0,02$) et un **protocole d'induction par légalidomide** ($p=0,01$) semblent faire diminuer ce taux de cellules CD34+ lors de la mobilisation. Ces résultats s'accordent avec ceux de la littérature. En effet, ils ont tous été décrits comme facteurs de risque de mauvaise mobilisation, à l'exception du sexe féminin (85,86,96). Dans ces études, on note un risque d'échec majoré après 4 cycles ou plus de légalidomide, et il est recommandé d'effectuer la collecte de cellules souches avant la radiothérapie.

Le second critère étudié est **le recueil représenté par la quantité de cellules souches CD34+ recueillies au cours de la première cytophèrese**. Nous avons réalisé deux modèles pour ce critère, un sur la cohorte globale et un autre sur la sous-population de patients ayant un taux de cellules CD34+ circulantes inférieur à 50 CD34+/ μ L au premier dosage. En effet, l'une des variables permettant de prédire au mieux la richesse en progéniteurs des greffons est la numération des cellules CD34+ circulantes en valeur absolue (123,124), ce pourquoi nous avons réalisé une analyse sur deux populations différentes.

- Analyses faites sur la cohorte

En analyse univariée, 21 facteurs se sont montrés significatifs. Parmi eux, 10 facteurs se montrent significatifs sur l'augmentation du taux de cellules CD34+ recueillies, dont le diagnostic de LNH indolent ($p=8,9.10^{-5}$), de MAI ($p=0,14$), de tumeur cérébrale ($p=0,01$), de tumeur germinale ($p=0,03$), le taux de cellules CD34+ circulantes au premier dosage ($p<2.10^{-16}$), le ratio cellules CD34+/leucocytes sanguins ($p=1,8.10^{-9}$), un protocole d'induction par rituximab ($p=0,02$), le recours au cyclophosphamide lors de la mobilisation ($p=0,02$) et le fait d'avoir reçu 2 lignes de chimiothérapie ($p=0,09$).

Sur la diminution du taux de cellules CD34+ recueillies, 11 facteurs apparaissent significatifs, à savoir l'administration de plerixafor ($p=0,004$), le sexe féminin ($p=0,017$), l'âge ($p=0,17$), le diagnostic de myélome ($p=0,11$), de LH ($p=0,08$), un protocole d'induction par « IMiD » ($p=0,02$), ou par thalidomide ($p=0,15$), ou par brentuximab ($p=0,04$), ou par bortézomib ($p=0,09$), l'exposition à la radiothérapie ($p=0,05$) et le fait d'avoir reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie ($p=0,11$). Le plerixafor est un médicament indiqué chez les mauvais mobilisateurs pour augmenter le rendement du recueil de cellules CD34+. Notre résultat semble contradictoire avec le rôle premier du plerixafor. Cela peut s'expliquer par son utilisation en deuxième intention, chez des patients mauvais mobilisateurs dont le recueil est difficile et présentant de fait un taux de cellules CD34+ basal inférieur. De plus, seulement 55/319 patients ont reçu du plerixafor dans cette cohorte.

En analyse multivariée, **le taux de cellules CD34+ circulantes au premier dosage** ($p < 2 \cdot 10^{-16}$), **le recours au cyclophosphamide lors de la mobilisation** ($p = 6,4 \cdot 10^{-6}$), **le diagnostic de tumeur cérébrale** ($p = 7 \cdot 10^{-7}$), **de tumeur germinale** ($p = 0,002$) et **de myélome** ($p = 0,01$) et **le ratio cellules CD34+ circulantes/leucocytes sanguins** ($p = 0,03$) augmentent significativement le taux de cellules CD34+ recueillies. Le taux de cellules CD34+ circulantes au premier dosage confirme les données de la littérature (123,124). La corrélation positive entre le taux de cellules CD34+ circulantes et la richesse en progéniteurs des greffons a été largement démontrée.

Le cyclophosphamide de mobilisation est utilisé par définition pour améliorer le taux de cellules CD34+ disponibles en périphérique. Cette augmentation tend alors à accroître le recueil de cellules souches également (71,72).

Le ratio cellules CD34+ circulantes / leucocytes sanguins en pré-aphérèse a été étudié pour explorer la relation entre la quantité de cellules CD34+ et la numération leucocytaire, les deux étant mesurées lors du premier dosage. Historiquement, les leucocytes sanguins étaient utilisés pour signer l'efficacité de la mobilisation. L'arrivée du marqueur CD34+ a ensuite permis une estimation beaucoup plus fiable et proche de la réalité. Cependant, plusieurs études tendent à montrer une corrélation négative entre le taux de leucocytes mesuré en pré-aphérèse et le taux de CD34+ recueillies (125). Autrement dit, plus le taux de leucocytes est élevé, plus la quantité de cellules recueillies diminue. Dans notre analyse, plus le ratio augmente, plus le taux de CD34+ recueillies augmente : ce résultat va donc dans le même sens que les données de littérature.

Peu de données dans la littérature font état d'analyses chez les patients atteints de tumeurs solides et bénéficiant d'une autogreffe, ce qui ne permet pas de conclure quant à l'influence de ces pathologies sur la mobilisation. Dans cette notre étude, les tumeurs solides sembleraient cependant faire augmenter significativement le taux de cellules CD34+ recueillies.

Seul le facteur « **protocole d'induction par des IMID** » a été retenu dans l'analyse multivariée comme faisant diminuer le taux de cellules CD34+ recueillies. Le lénalidomide, faisant parti des IMID, a largement été décrit comme facteur de risque de mauvais recueil. Kumar et al. (96) montrent une diminution significative du taux de cellules CD34+ recueillies sur un cycle complet de cytophérèse, sur la moyenne journalière, sur la première cytophérèse, ainsi qu'une augmentation du nombre cytophères nécessaires à l'obtention d'un bon greffon, chez les patients sous lénalidomide.

Le modèle final établi sur ce critère s'avère être le plus afin sur la prédiction du taux de cellules CD34+ recueillies ($R^2=82,1\%$, soit un modèle qui prédit correctement 82% des valeurs testées). Cela appuie la significativité des différents facteurs mis en évidence lors de l'analyse multivariée (listés dans le paragraphe précédent).

- Analyse sur la sous-population (<50 CD34+/ μ L)

On retrouve ici certaines similitudes avec l'analyse précédente. Dans l'analyse univariée, le taux de cellules CD34+ circulantes au premier dosage ($p=3,3.10^{-13}$), le ratio CD34+ circulantes/Leucocytes sanguins ($p=2,9.10^{-8}$), le recours au cyclophosphamide lors de la mobilisation ($p=7,4.10^{-5}$) et le diagnostic de tumeur cérébrale ($p=0,013$) ressortent également significatifs sur l'augmentation du taux de cellules CD34+ recueillies.

Les facteurs significatifs sur la diminution du taux de CD34+ recueillies semblent plus divergents avec la première analyse. On recense alors la numération leucocytaire pré-aphérèse ($p=0,003$), le diagnostic de LNH agressif ($p=0,019$), l'historique de chimiothérapie ($p=0,03$), le fait d'avoir reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie ($p=0,05$), l'IMC ($p=0,06$) et la numération plaquettaire pré-aphérèse ($p=0,157$). On retrouve également le plerixafor ($p=0,08$), sûrement pour les mêmes raisons qu'exprimées dans le paragraphe précédent.

En multivariée, le **taux de cellules CD34+ au premier dosage sanguin** ($p=1,85.10^{-13}$) et le **ratio CD34+ circulantes/Leucocytes sanguins** ($p=0,004$) font augmenter le taux de cellules CD34+ recueillies de manière significative. Nos résultats sont là encore

comparables aux données de la littérature pour ces deux facteurs (voir paragraphe « Analyses sur la cohorte » ci-dessus).

Le **diagnostic de LNH, tous types confondus** ($p=0,001$), l'**IMC** ($p=0,006$) et la **numération plaquettaire pré-aphérèse** ($p=0,05$) tendent à faire diminuer ce taux de façon significative.

Le diagnostic de LNH a été décrit comme facteur de risque de mauvaise mobilisation et de mauvais recueil dans plusieurs études (86,87).

L'IMC n'a pas été identifié comme facteur de risque en tant que tel. Les publications font état d'analyses sur le poids uniquement. Un poids élevé a été décrit comme facteur de risque de mauvais recueil (86)

Plusieurs études font état de l'influence de la numération plaquettaire en amont de la cytophérèse. Il en ressort une corrélation positive entre cette numération et le taux de cellules CD34+ recueillies (87,89,91). Mendrone et al. expliquent même que cela peut être utilisé comme un marqueur de substitution de la richesse de MO pour prédire la mobilisation (88).

Le troisième critère étudié est le **pourcentage de perte en cellules CD34+ lors de la décongélation du greffon**. Malgré le fait que les cellules CD34+ soit décrites comme résistantes à la cryoconservation, on observe une perte non négligeable en comparant la richesse en cellules CD34+ collectés avant congélation et après décongélation. La perte moyenne s'élève à 37% dans notre cohorte. Peu de données sont disponibles dans la littérature pouvant expliquer cette perte. Seuls les plaquettes et les leucocytes contenus dans le greffon sembleraient avoir un effet délétère sur la récupération à la décongélation (126). En effet, la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes par des cellules mûres (polynucléaires neutrophiles) aurait un effet négatif sur le phénomène de « homing » (repopulation de la moelle osseuse) et sur la récupération en CD34+ à la décongélation.

Suite à notre analyse univariée, le taux de cellules CD34+ circulantes au premier dosage ($p=1,7.10^{-5}$) et le taux de cellules CD34+ contenues dans le greffon avant décongélation ($p=1.10^{-6}$) ressortent fortement corrélés à cette perte, en la faisant augmenter. On retrouve également la numération plaquettaire en pré-aphérèse ($p=0,03$), la numération leucocytaire en pré-aphérèse ($p=0,11$) et le diagnostic de tumeur germinale ($p=0,14$). A l'inverse, les facteurs faisant diminuer cette perte, et donc améliorant le rendement à la décongélation sont le plerixafor ($p=0,09$), le brentuximab ($p=0,16$),

l'exposition à la radiothérapie ($p=0,18$), le fait d'avoir reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie ($p=0,11$), l'IMC ($p=0,10$) et le diagnostic de LNH agressif ($p=0,16$).

En analyse multivariée, seulement 3 facteurs apparaissent significatifs de façon positive, autrement dit qui accentuent la perte de CD34+ à la décongélation, à savoir : **le taux de CD34+ circulantes au premier dosage** ($p=0,006$), **le taux de CD34+ présentes dans le greffon avant décongélation** ($p=0,014$) et **la numération plaquettaire en pré-aphérèse** ($p=0,04$). Il semblerait alors que plus il y a de CD34+ disponibles en périphérie, plus la perte sur le greffon sera importante. En pratique dans notre centre, suite à la séance de cytophérèse (habituellement faite l'après-midi), il est possible que les poches ne soient pas congelées immédiatement, mais seulement le lendemain matin. On peut émettre alors l'hypothèse qu'une différenciation cellulaire se prolonge dans la poche du greffon avant congélation, ce qui expliquerait alors cette perte non négligeable.

Le dernier critère étudié est **le délai de sortie d'agranulocytose**, soit le délai de récupération d'un taux supérieur à 0,5 G/L en PNN, maintenu sur 3 jours consécutifs. L'analyse univariée fait apparaître 29/38 facteurs comme significatifs ($p<0,2$). Parmi les facteurs faisant rallonger ce délai, on retrouve les diagnostics tels que le LH ($p=0,002$), le LNH ($p=1,1.10^{-12}$) autant indolent ($p=0,001$) et agressif ($p=1,6.10^{-12}$) et la leucémie ($p=0,008$) ; l'historique de traitement par chimiothérapie ($p=1,8.10^{-5}$) regroupant le fait d'avoir reçu 2 lignes de chimiothérapie ($p=0,0012$), plus de 2 lignes ($p=0,04$), durant la même année que le recueil de CD34+ ($p=0,001$) et au moins un an avant l'année du recueil ($p=0,002$) ; les protocoles d'induction contenant du rituximab ($p=4,2.10^{-11}$), du brentuximab ($p=0,0012$), des agents alkylants ($p=2,1.10^{-9}$), des sels de platine ($p=5,2.10^{-10}$) ; et le recours au plerixafor lors de la mobilisation ($p=0,11$). L'influence du plerixafor a récemment été évaluée dans plusieurs études (127-129). Aucune différence significative sur la récupération en neutrophiles n'a pu être mise en évidence, face à la mobilisation par G-CSF seul. Cette année, Valtola et al. ont tenté d'explorer ces notions (127). Selon eux, la composition du greffon apparaît significativement différente suite à l'administration du plerixafor, qui se révèle plus riche en lymphocytes B et T et en cellules NK. Ils ne montrent cependant pas de différence significative sur la récupération immunologique post-greffe. Ils ne montrent pas non plus de différence sur la SSP et la SG.

En revanche, ce délai semble écourté sous l'influence d'un protocole d'induction contenant du bortézomib ($p=4,6.10^{-14}$), des IMiD ($p=3,2.10^{-13}$) (thalidomide ($p=9,9.10^{-$

¹⁰⁾ et lénalidomide ($p=0,07$) ou du carfilzomib ($p=0,04$) ; le diagnostic de myélome ($p<2.10^{-16}$), de tumeur germinale ($p=0,08$) ; le recours au cyclophosphamide lors de la mobilisation ($p=0,001$) ; la numération plaquettaire ($p=1,6.10^{-5}$) et leucocytaire sanguine ($p=0,03$) ; l'âge ($p=0,02$), le sexe féminin ($p=0,18$) et l'IMC ($p=0,06$) ; et le taux de cellules CD34+ greffées ($p=0,17$). Karthik et al. étudient la relation entre le taux de cellules CD34+ et la sortie d'agranulocytose, adoptant une analyse statistique proche de la nôtre (130). Leur critère de sortie d'agranulocytose est comparable, soit une numération de PNN supérieure à 0,5 G/L, maintenue sur 72 heures, chez des patients atteints de myélome, LNH et LH. Après analyse univariée, ils démontrent qu'une augmentation d' 1.10^6 CD34+/kg du greffon raccourcit le délai de récupération des neutrophiles de 4 heures et 12 minutes ($p<0,01$). Toujours en analyse univariée, ils ne montrent pas de différence significative selon le protocole de conditionnement utilisé (melphalan ou BEAM pour les myélomes, sulphan/melphalan ou carmustine/thiotepa pour les lymphomes), selon l'âge ou la dose G-CSF reçue après l'autogreffe. Cependant, ils démontrent que le sexe féminin raccourcit ce délai de 17 heures par rapport au sexe masculin ($p<0,005$) (dans notre étude, le facteur « sexe féminin » raccourcit le délai également, $p=0,18$). En analyse multivariée, ils démontrent encore qu'une augmentation de 1.10^6 CD34+/kg raccourcit le délai de 3 heures ($p<0,01$).

En analyse multivariée, le **diagnostic de LNH** ($p=0,004$), de **leucémie** ($p=0,0007$), un **protocole d'induction par brentuximab** ($p=7,42.10^{-5}$) ou **par sels de platine** ($p=0,0015$) rallongent significativement ce délai. Alors que la **quantité de cellules CD34+ greffées** ($p=2,3.10^{-7}$), un **protocole d'induction par carfilzomib** ($p=0,02$), ou **par bortézomib** ($p=0,002$) et un **historique de chimiothérapie** ($p=0,02$) semblent le raccourcir. Les données de la littérature font état du lien entre le délai de sortie d'aplasie et la richesse en cellules CD34+ du greffon (131,132). Selon ces études, la quantification après décongélation des cellules CD34+ ne serait pas corrélée avec la récupération des neutrophiles, mais semblerait influente sur la récupération des plaquettes. Abrahamsen et al. confirment cette hypothèse pour des greffons décongelés supérieur à 2.10^6 CD34+/kg, mais ne concluent pas sur des greffons de richesse inférieure (131).

Le type de pathologies semble également influencer ce délai de récupération en neutrophiles. On retrouve alors les pathologies de cinétique rapide (court délai de récupération) : myélomes et tumeurs solides, et les pathologies de cinétique lente (délai de récupération rallongé) : LH, LNH et leucémies aigües (133).

Limites

Une des principales limites de cette étude est le fait qu'elle soit rétrospective. Le recueil de données se base sur les courriers et comptes rendus archivés sur le logiciel, ce qui n'exclut pas un pourcentage de perte de données ou d'erreur de retranscription.

L'étude englobe toutes les indications à l'autogreffe entre 2014 et 2016. Dans la littérature, les études s'intéressent à un type d'indication, ce qui enlève le biais lié à la pathologie, à la population concernée et au traitement administré. Notre étude englobe plus de cinq indications différentes.

Du fait du recueil de données rétrospectif, certaines données n'ont pu être recueillies. De même, certains facteurs n'ont pas été étudiés. C'est le cas par exemple du temps entre le cycle de cytophérèse et l'autogreffe. A contrario, nous avons fait en sorte de limiter le nombre de facteurs choisis pour ne pas altérer la puissance des résultats statistiques. En effet, la cohorte comptant uniquement 319 patients, les analyses statistiques restent pertinentes pour environ 30 facteurs testés (la règle générale est d'avoir au moins dix fois plus de patients que de variables explicatives incluses dans le modèle de régression linéaire). En diminuant le nombre de covariables, le modèle obtenu est moins précis, mais sera plus robuste et sera alors applicable à la population générale.

Nos modèles finaux de prédiction ont été appliqués sur les mêmes données que celles ayant servies à leur développement. L'adéquation est artificiellement trop bonne. La validation des modèles devrait se faire un échantillon de patients différent (on parle de validation croisée). On perd alors en pertinence et robustesse sur nos modèles établis.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Tout d'abord, les différents modèles de prédiction établis sont à confirmer sur une cohorte de patients différente : une deuxième série d'observation recueillie prospectivement et indépendamment de notre cohorte, que l'on appellerait « série de validation ».

Malgré le grand nombre d'études réalisées sur le processus de mobilisation et de recueil dans l'autogreffe de cellules souches, la notion de patients « mauvais mobilisateurs » n'est pas clairement définie et ne permet pas une standardisation des pratiques cliniques.

L'indication du plerixafor pour ce type de patients demande des précisions. Les établissements de santé élaborent leur propre algorithme décisionnel définissant son utilisation. A ce jour, le CHU de Toulouse ne dispose pas de consensus autour de l'utilisation du plerixafor. Nos résultats, une fois validés à travers une étude prospective, seraient alors utiles à la réalisation d'un algorithme décisionnel pour les patients du CHU de Toulouse.

Des facteurs relatifs au patient, identifiés dans la littérature comme à risque de mauvaise mobilisation ou de mauvais recueil de CSH, ont pu être confirmés au cours de cette étude. Notre modèle de régression final concernant le recueil de cellules souches exprime une bonne qualité prédictive. Un algorithme pourrait alors inclure les différents facteurs mis en évidence sur ce modèle, pour orienter l'utilisation du plerixafor. Ce dernier pourrait alors être choisi et administré plus tôt dans la prise en charge du patient, comme chez des patients ayant reçu du lénalidomide ou de la radiothérapie. Le seuil de cellules CD34+ circulantes au premier dosage avant la cytophérèse ainsi que les leucocytes sanguins, et l'utilisation du cyclophosphamide de mobilisation sont des facteurs à intégrer dans cet algorithme pour optimiser la mise en place précoce du plerixafor. L'injection du plerixafor à domicile est également à considérer, pour diminuer les durées d'hospitalisation et surtout simplifier le parcours de soin du patient. Une étude médico-économique du plerixafor serait également nécessaire pour harmoniser les pratiques et définir sa place dans la stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. designua. Banque d'images - La formation des cellules du sang à partir de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse rouge [Internet]. 123RF. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_27277934_la-formation-des-cellules-du-sang-a-partir-de-la-differenciation-des-cellules-souches-hematopoietiques-dans-.html
2. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2016 [Internet]. Agence de la Biomédecine. 2016. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>
3. Le myélome multiple - Société Française d'Hématologie [Internet]. SFH - Société Française d'Hématologie. Disponible sur: <http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/MyelomeMultiple.pdf>
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 1 juill 2017 [cité 8 mai 2018];28(suppl_4):iv52-61. Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_4/iv52/3768071
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 11 juill 1996;335(2):91-7.
6. Harousseau J-L. High-dose therapy in multiple myeloma. *Ann Oncol* [Internet]. 1 oct 2002 [cité 16 juill 2018];13(suppl 4):49-54. Disponible sur: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdf638>
7. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. févr 2014;99(2):232-42.
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood* [Internet]. 2015 [cité 16 juill 2018];126(23):391. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/391/tab-article-info>
9. Commission de la Transparence - Avis - DARATUMUMAB [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16172_DARZALEX_en_association_PIC_INS_Avis3_CT16172.pdf
10. Ysebaert L, Bories P. Référentiel de traitement des LYMPHOMES de l'ADULTE [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/hematologie.html>
11. Soret J. Devenir des patients mauvais mobilisateurs de cellules souches périphériques. [Internet] [Thèse Doctorat de Médecine]. [Faculté de médecine de Tours]: François-Rabelais, Académie d'Orléans-Tours; 2013. Disponible sur: http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2013_Medecine_SoretJuliette.pdf

12. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2516-22.
13. Madsen C, Pedersen MB, Vase MØ, Bendix K, Møller MB, Johansen P, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2015;26(2):393-9.
14. Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2013;31(9):1164-71.
15. Benekou K, Montoto S. Role of stem cell transplant in lymphoma in the era of new drugs. *Curr Opin Oncol*. nov 2017;29(6):455-9.
16. Smith SM, Pitcher BN, Jung S-H, Bartlett NL, Wagner-Johnston N, Park SI, et al. Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: the Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials. *Lancet Haematol*. avr 2017;4(4):e176-82.
17. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. oct 2011;18(4):246-57.
18. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* [Internet]. 1 déc 2012 [cité 16 juill 2018];13(12):1250-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204512704813>
19. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni AM, Ladetto M, Barbui AM, Rossi A, et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 31 oct 2016 [cité 16 juill 2018];34(33):4015-22. Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.2980>
20. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. déc 2017;10(4):277-84.
21. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 1 avr 2005;105(7):2677-84.
22. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 1 oct 2008;112(7):2687-93.

23. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Rätty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol.* nov 2016;175(3):410-8.
24. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 24 avr 1993;341(8852):1051-4.
25. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 12 avr 2018;131(15):1689-97.
26. Cassady RD, Fromm J, Cowan AJ, Libby III EN, Philip M, Behnia S, et al. Safety and Activity of Brentuximab Vedotin (BV) Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) for Relapsed/Refractory (Rel/Ref) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Initial Results of a Phase I/II Trial. *Blood [Internet].* 1 déc 2016;128(22):1834. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1834/tab-article-info>
27. Garci-Sanz R, Sureda A, Gonzalez AP, De la Cruz F, Sanchez-Gonzalez B, Rodriguez A, et al. Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) Is a Highly Effective Combination for Inducing Remission in Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients Prior to Autologous Stem Cell Transplant: A Trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood [Internet].* 1 déc 2016;128(22):1109. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1109/tab-article-info>
28. Hagenbeek A, Zijlstra JM, Lugtenburg P, Imhoff GW van, Hutchings M, Liu R, et al. Transplant brave : Combining Brentuximab Vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL). A phase 1 dose-escalation study. *Haematologica.* 2016;101(s5):T024.
29. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):311-9.
30. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* sept 2016;17(9):1283-94.
31. Maruyama D, Hatake K, Kinoshita T, Fukuhara N, Choi I, Taniwaki M, et al. Multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* mai 2017;108(5):1007-12.
32. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2016;34(31):3733-9.
33. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2017;35(19):2125-32.

34. Perales M-A, Ceberio I, Armand P, Burns LJ, Chen R, Cole PD, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2015;21(6):971-83.
35. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. nov 2014;89(11):1063-81.
36. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2011;29(5):487-94.
37. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 7 janv 2016;127(1):53-61.
38. Komanduri KV, Levine RL. Diagnosis and Therapy of Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecular Risk Stratification. *Annu Rev Med*. 2016;67:59-72.
39. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. juin 2016;51(6):778-85.
40. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). *Blood*. 15 oct 1997;90(8):2978-86.
41. Breems DA, Boogaerts MA, Dekker AW, Van Putten WLJ, Sonneveld P, Huijgens PC, et al. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial. *Br J Haematol*. janv 2005;128(1):59-65.
42. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 3 déc 1998;339(23):1649-56.
43. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet Lond Engl*. 7 mars 1998;351(9104):700-8.
44. Claude Gorin N. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias. *Semin Hematol*. avr 2016;53(2):103-10.
45. Ganzel C, Rowe JM. Revisiting autologous transplantation in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol*. mars 2018;25(2):95-102.
46. Lazarus HM, El Jurdi N. Autologous hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: An obsolete or resurfacing concept? *Best Pract Res Clin*

Haematol. déc 2017;30(4):327-32.

47. Tumeurs germinales [Internet]. Gustave Roussy. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/tumeurs-germinales>

48. Cancer du testicule [Internet]. Uropage.com. Disponible sur: https://www.uropage.com/ART_testi2.php

49. Allen JC, Kirschner A, Scarpato KR, Morgans AK. Current Management of Refractory Germ Cell Tumors and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* févr 2017;19(2):8.

50. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatine as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1998;16(7):2500-4.

51. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2008;19(3):448-53.

52. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2007;25(5):513-6.

53. Farhat F, Culine S, Théodore C, Békradda M, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: the Institut Gustave Roussy experience. *Cancer.* 15 mars 1996;77(6):1193-7.

54. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2004;22(1):108-14.

55. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2005;23(27):6549-55.

56. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Vlamis V, Motzer RJ. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1997;15(7):2559-63.

57. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 2000;18(12):2413-8.

58. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2005;16(7):1152-9.

59. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2178-84.
60. Feldman DR, Huddart R, Hall E, Beyer J, Powles T. Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER Trial. *J Cancer*. 2011;2:374-7.
61. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2007;25(1):85-90.
62. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. août 2015;50(8):1037-56.
63. Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, et al. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juin 1995;13(6):1328-35.
64. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic review of randomized controlled trials of hematopoietic stem cell mobilization strategies for autologous transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2012;18(8):1191-203.
65. Oncomip. Traitements de support pour les patients hématologiques - ONCOMIP [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://oncomip.org/fr/dldoc/?t=recommandations&f=doc1&d=64&h=aa115e968419720908ab9193f1c86c70>
66. Lefrère F, Bernard M, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Belanger C, Hermine O, et al. Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients. *Leuk Lymphoma*. nov 1999;35(5-6):501-5.
67. Gazitt Y. Comparison between granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the mobilization of peripheral blood stem cells. *Curr Opin Hematol*. mai 2002;9(3):190-8.
68. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. oct 1995;13(10):2547-55.
69. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2014;20(3):295-308.
70. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2008;14(9):1045-56.

71. Dazzi C, Cariello A, Rosti G, Argnani M, Sebastiani L, Ferrari E, et al. Is there any difference in PBPC mobilization between cyclophosphamide plus G-CSF and G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's Lymphoma? *Leuk Lymphoma*. oct 2000;39(3-4):301-10.
72. Hamadani M, Kochuparambil ST, Osman S, Cumpston A, Leadmon S, Bunner P, et al. Intermediate-dose versus low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in patients with multiple myeloma treated with novel induction therapies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2012;18(7):1128-35.
73. Lee J-L, Kim S, Kim SW, Kim E-K, Kim S-B, Kang Y-K, et al. ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Bone Marrow Transplant*. mars 2005;35(5):449-54.
74. Pavone V, Gaudio F, Guarini A, Perrone T, Zonno A, Curci P, et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. févr 2002;29(4):285-90.
75. André M, Baudoux E, Bron D, Canon J-L, D'Hondt V, Fassotte M-F, et al. Phase III randomized study comparing 5 or 10 µg per kg per day of filgrastim for mobilization of peripheral blood progenitor cells with chemotherapy, followed by intensification and autologous transplantation in patients with nonmyeloid malignancies. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 14 janv 2003 [cité 4 août 2018];43(1):50-7. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1537-2995.2003.00273.x>
76. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*. juin 1976;47(6):1031-9.
77. Weaver CH, Schwartzberg LS, Birch R, Greco FA, Rhinehart S, Hainsworth J, et al. Collection of peripheral blood progenitor cells after the administration of cyclophosphamide, etoposide, and granulocyte-colony-stimulating factor: an analysis of 497 patients. *Transfusion (Paris)*. sept 1997;37(9):896-903.
78. Allan DS, Keeney M, Howson-Jan K, Popma J, Weir K, Bhatia M, et al. Number of viable CD34(+) cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. juin 2002;29(12):967-72.
79. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, et al. 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2011;17(8):1146-53.
80. Pérez-Simón JA, Martín A, Caballero D, Corral M, Nieto MJ, Gonzalez M, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. déc 1999;24(12):1279-83.
81. Namdaroglu S, Korkmaz S, Altuntas F. Management of mobilization failure in 2017. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. déc 2017;56(6):836-44.
82. Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including

assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* janv 2010;45(1):63-8.

83. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of « poor mobilizer » in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant.* mars 2012;47(3):342-51.

84. Goker H, Etegin S, Buyukasik Y. Optimizing mobilization strategies in difficult-to-mobilize patients: The role of plerixafor. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* août 2015;53(1):23-9.

85. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant.* mai 1999;23 Suppl 2:S29-33.

86. Donmez A, Yilmaz F, Gokmen N, Tombuloglu M. Risk factors for a poor hematopoietic stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* déc 2013;49(3):485-8.

87. Hosing C, Saliba RM, Ahlawat S, Körbling M, Kebriaei P, Alousi A, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol.* juin 2009;84(6):335-7.

88. Mendrone A, Arrais CA, Saboya R, Chamone D de AF, Dulley FL. Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* déc 2008;39(3):187-92.

89. Putkonen M, Rauhala A, Pelliniemi T-T, Remes K. Sepsis, low platelet nadir at mobilization and previous IFN use predict stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy.* 2007;9(6):548-54.

90. To LB, Levesque J-P, Herbert KE. How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood.* 27 oct 2011;118(17):4530-40.

91. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* mai 2004;33(9):907-12.

92. Koenigsman M, Jentsch-Ullrich K, Mohren M, Becker E, Heim M, Franke A. The role of diagnosis in patients failing peripheral blood progenitor cell mobilization. *Transfusion (Paris).* mai 2004;44(5):777-84.

93. Tournilhac O, Cazin B, Leprêtre S, Diviné M, Maloum K, Delmer A, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1 janv 2004;103(1):363-5.

94. Clark RE, Brammer CG. Previous treatment predicts the efficiency of blood progenitor cell mobilisation: validation of a chemotherapy scoring system. *Bone Marrow Transplant.* nov 1998;22(9):859-63.

95. Hill BT, Rybicki L, Smith S, Dean R, Kalaycio M, Pohlman B, et al. Treatment with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone combined with cytarabine and methotrexate results in poor mobilization of peripheral blood stem cells in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* juin

2011;52(6):986-93.

96. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. sept 2007;21(9):2035-42.

97. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, Hughes TP, Zannettino ACW. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood*. 28 janv 2010;115(4):766-74.

98. Martín-Antonio B, Carmona M, Falantes J, Gil E, Baez A, Suarez M, et al. Impact of constitutional polymorphisms in VCAM1 and CD44 on CD34+ cell collection yield after administration of granulocyte colony-stimulating factor to healthy donors. *Haematologica*. janv 2011;96(1):102-9.

99. Azar N, Ouzegdouh M, Choquet S, Leblond V. Impact of plerixafor (mozobil) on hospital efficiency: A single center experience. *J Clin Apheresis*. févr 2018;33(1):5-13.

100. Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, Calandra G, et al. Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion (Paris)*. mars 2005;45(3):295-300.

101. Fruehauf S, Seeger T, Maier P, Li L, Weinhardt S, Laufs S, et al. The CXCR4 antagonist AMD3100 releases a subset of G-CSF-primed peripheral blood progenitor cells with specific gene expression characteristics. *Exp Hematol*. août 2006;34(8):1052-9.

102. DiPersio JF. New hope for mobilization failures . . . again. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 2012;18(2):159-60.

103. Fricker SP. Physiology and pharmacology of plerixafor [Internet]. SemanticScholar. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Physiology-and-pharmacology-of-plerixafor.-Fricker/b8125e148d62524ec313a360621e7b980655d830>

104. Avis de la Commission de la Transparence - HAS - MOZOBIL [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 20 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/mozobil_reevaluation_2014_avis_2_ct_13869.pdf

105. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4767-73.

106. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef INM, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. 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*. 4 juin 2009;113(23):5720-6.

107. RCP Plerixafor [Internet]. [cité 8 mai 2018]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171019139176/anx_139176_fr.pdf
108. Sinha S, Gastineau D, Micallef I, Hogan W, Ansell S, Buadi F, et al. Predicting PBSC harvest failure using circulating CD34 levels: developing target-based cutoff points for early intervention. *Bone Marrow Transplant*. juill 2011;46(7):943-9.
109. Micallef INM, Sinha S, Gastineau DA, Wolf R, Inwards DJ, Gertz MA, et al. Cost-effectiveness analysis of a risk-adapted algorithm of plerixafor use for autologous peripheral blood stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2013;19(1):87-93.
110. Micallef IN, Inwards DJ, Dispenzieri A, Gastineau DA, Gertz MA, Hayman S, et al. A Risk Adapted Approach Utilizing Plerixafor In Autologous Peripheral Blood Stem Cell Mobilization. 05/10/2015 [Internet]. [cité 4 août 2018];114(22):3211. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/3211/tab-article-info>
111. Duarte RF, Shaw BE, Marín P, Kottaridis P, Ortiz M, Morante C, et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. janv 2011;46(1):52-8.
112. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, Tricot G, Crocker S-A, Badel K, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ 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*. févr 2008;41(4):331-8.
113. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, Nademanee A, Liesveld J, Badel K, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. janv 2010;45(1):39-47.
114. Milone G, Martino M, Spadaro A, Leotta S, Di Marco A, Scalzulli P, et al. Plerixafor on-demand combined with chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor: significant improvement in peripheral blood stem cells mobilization and harvest with no increase in costs. *Br J Haematol*. janv 2014;164(1):113-23.
115. Martin AP, Richards S, Haycox A, Houten R, McLeod C, Braithwaite B, et al. Evaluating the use of plerixafor in stem cell mobilisation - an economic analysis of the PHANTASTIC trial. *J Clin Apheresis*. oct 2016;31(5):434-42.
116. Varmavuo V, Silvennoinen R, Anttila P, Säily M, Sankelo M, Putkonen M, et al. Cost analysis of a randomized stem cell mobilization study in multiple myeloma. *Ann Hematol*. oct 2016;95(10):1653-9.
117. Mohty M, Azar N, Chabannon C, Le Gouill S, Karlin L, Farina L, et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant*. mars 2018;53(3):246-54.
118. Chabannon C, Bijou F, Grouin J-M, Drillat P, Milpied N, Mohty M. The choice of in-hospital or home administration for plerixafor injection to poor mobilizers has no adverse consequence on subsequent hematopoietic stem cell harvest. *Bone Marrow*

Transplant. 2017;52(8):1212-4.

119. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* avr 2010;16(4):490-9.

120. Lefrère F, Bastit-Barrau D, Hequet O, Bourin P, Mathieu-Nafissi S, Bohbot A, et al. Impact of rituximab on stem cell mobilization following ACVBP regimen in poor-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a large cohort of patients. *Transfusion (Paris).* janv 2013;53(1):115-22.

121. Kim MK, Kim S, Lee SS, Sym SJ, Lee DH, Kim SW, et al. Rituximab-ESHAP as a mobilization regimen for relapsed or refractory B-cell lymphomas: a comparison with ESHAP. *Transfusion (Paris).* août 2007;47(8):1447-54.

122. de Latour RP, Chaoui D, Bourhis J-H, Belhocine R, Park S, Legrand O, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells after DHAP regimen with or without rituximab: a large multicenter comparative study in patients with malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma.* mai 2007;48(5):897-904.

123. Armitage S, Hargreaves R, Samson D, Brennan M, Kanfer E, Navarrete C. CD34 counts to predict the adequate collection of peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant.* oct 1997;20(7):587-91.

124. Sancho J-M, Morgades M, Grifols J-R, Juncà J, Guardia R, Vives S, et al. Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34(+) cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy.* août 2012;14(7):823-9.

125. Sakashita AM, Kondo AT, Yokoyama APH, Lira SMC, Bub CB, Souza AM, et al. The impact of preapheresis white blood cell count on autologous peripheral blood stem cell collection efficiency and HSC infusion side effect rate. *J Clin Apheresis.* juin 2018;33(3):331-41.

126. Trébédén-Negre H, Rosenzweig M, Tanguy M-L, Lefrere F, Azar N, Heshmati F, et al. Delayed recovery after autologous peripheral hematopoietic cell transplantation: potential effect of a high number of total nucleated cells in the graft. *Transfusion (Paris).* déc 2010;50(12):2649-59.

127. Valtola J, Silvennoinen R, Ropponen A, Siitonen T, Säily M, Sankelo M, et al. Blood graft composition and post-transplant recovery in myeloma patients mobilized with plerixafor: a prospective multicenter study. *Leuk Lymphoma.* 30 août 2018;1-9.

128. Varmavuo V, Rimpiläinen J, Kuitunen H, Nihtinen A, Vasala K, Mikkola M, et al. Engraftment and outcome after autologous stem cell transplantation in plerixafor-mobilized non-Hodgkin's lymphoma patients. *Transfusion (Paris).* mai 2014;54(5):1243-50.

129. Haverkos BM, McBride A, O'Donnell L, Scholl D, Whittaker B, Vasu S, et al. An effective mobilization strategy for lymphoma patients after failed upfront mobilization with plerixafor. *Bone Marrow Transplant.* août 2014;49(8):1052-5.

130. Nath K, Boles R, McCutchan A, Vangaveti V, Birchley A, Irving I. The relationship between CD34+ stem cell dose and time to neutrophil recovery in autologous haematopoietic stem cell recipients-A single centre experience. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 6 juin 2018;
131. Abrahamsen JF, Wentzel-Larsen T, Bruserud O. Autologous transplantation: the viable transplanted CD34+ cell dose measured post-thaw does not predict engraftment kinetics better than the total CD34+ cell dose measured pre-freeze in patients that receive more than 2×10^6 CD34+ cells/kg. *Cytotherapy*. 2004;6(4):356-62.
132. Allan DS, Keeney M, Howson-Jan K, Popma J, Weir K, Bhatia M, et al. Number of viable CD34(+) cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. juin 2002;29(12):967-72.
133. Schuppe L. Etude des marqueurs biologiques influençant le recueil de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de l'autogreffe. Université de Limoges - Faculté de Pharmacie; 2018.

Optimisation de l'utilisation du plerixafor : Etude visant à identifier les facteurs de mauvaise mobilisation de cellules souches hématopoïétiques en vue d'une autogreffe

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un type de greffe dont les cellules à greffer proviennent du malade lui-même. Lors de la mobilisation et du recueil de CSH, il existe une grande variabilité interindividuelle qualitative et quantitative des CSH, dont les causes ne sont toujours pas clairement établies. A partir d'une cohorte de patients du CHU de Toulouse, nous avons étudié l'influence de différents facteurs sur la mobilisation de CSH ainsi que son recueil. Les données médicales ont été recueillies rétrospectivement pour les patients bénéficiant d'un recueil de CSH entre 2014 et 2016. L'influence de différents facteurs a été évaluée sur deux paramètres principaux : la mobilisation et le recueil de CSH. Secondairement, la perte en CSH lors de la décongélation du greffon et le délai de sortie d'agranulocytose ont été analysés. Après analyses univariées et multivariées de facteurs sélectionnés, un modèle de régression linéaire a été établi pour chaque paramètre. 319 patients étaient évaluables. La variabilité interindividuelle de mobilisation est peu expliquée par les caractéristiques patients, même si l'IMC, le rituximab et le diagnostic de LNH indolent semblent l'influencer de façon positive et un traitement antérieur par lénalidomide, la radiothérapie, le diagnostic de LH et le sexe féminin de façon négative. Concernant le recueil de CSH, sa qualité est améliorée par le taux de CD34+ circulant et le recours au cyclophosphamide pour la mobilisation, alors qu'une induction contenant des IMiDs (lénalidomide et thalidomide) semble l'abaisser. Nos résultats permettent de cibler les facteurs à prendre en compte pour optimiser le recueil de CSH mais des études prospectives restent nécessaires pour valider leur influence.

Mots-clés : Autogreffe, cellules souches, CD34+, plerixafor, facteurs influençant, mauvaise mobilisation

Optimizing use of Plerixafor: Study to identify risk factors of poor peripheral blood stem cell mobilization for autologous transplantation

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSC) is a type of transplant whose cells to be transplanted come from the patient himself. During mobilization and collection of HSC, there is a large interindividual qualitative and quantitative variability of HSC, whose causes are still not clearly established. We studied the influence of various factors on HSC mobilization and its collection from a cohort of patients from the University Hospital of Toulouse. Medical data were collected retrospectively for patients who benefited from HSC collection between 2014 and 2016. The influence from various factors was assessed on two main parameters: HSC mobilization and its collection. Secondly, HSC loss during transplant defrosting and the exit delay of agranulocytosis were analyzed. After univariate and multivariate analyzes of selected factors, a linear regression model was established for each parameter. 319 patients were assessable. Interindividual variability in mobilization is poorly explained by patient characteristics, even if BMI, Rituximab, and indolent NHL diagnosis appear to have a positive influence on mobilization, and previous treatment with Lenalidomide, radiotherapy exposition, LH diagnosis, and female sex appear to have a negative influence on mobilization. Regarding the HSC collection, its quality is improved by the circulating CD34+ rate and the use of Cyclophosphamide for mobilization, while an induction containing IMiD (Lenalidomide and Thalidomide) seems to lower its quality. These results enable us to target factors which need to be taken into account for HSC collection optimization. However prospective studies remain necessary to validate their influence.

Keywords : Autologous transplantation, stem cells, CD34+, plerixafor, risk factors, poor mobilization