

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Juliette SORET

Née le 17/08/1982, à Châtenay Malabry

Présentée et soutenue publiquement le 2 Octobre 2013

TITRE

**Devenir des patients mauvais mobilisateurs de
cellules souches périphériques.**

Jury

Président de Jury :

Monsieur le Professeur Philippe Colombat, PU-PH, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Christian Binet, PU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

Monsieur le Professeur Olivier Héroult, PU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

Monsieur le Docteur Emmanuel Gyan, MCU-PU, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHRU Tours

Madame le Docteur Béatrice Héroult, PH, EFS Centre Atlantique, Hôpital Bretonneau

Madame le Docteur Séverine Lissandre, PH, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHRU de Tours

RESUME

Chez des patients traités pour un myélome ou un lymphome réfractaire ou en rechute, avec une indication d'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe, le recueil d'un greffon de cellules souches périphériques est encore impossible dans 15 à 30% des cas. Des approches alternatives pour la remobilisation, dont l'utilisation depuis 2010, du plerixafor, ont montré leur efficacité en termes de mobilisation. Cependant, aucune donnée n'existe sur le contrôle de la maladie et la survie à long terme, permis par l'obtention d'un greffon. Ainsi cette étude rétrospective multicentrique interrégionale s'est intéressée au devenir des patients ayant présenté un échec de mobilisation entre le 01/01/2007 et le 01/01/2012.

Au total 133 patients, traités pour myélome ou lymphome ont présenté un échec de mobilisation : 65 avant 2010 et 68 après 2010, date à partir de laquelle le plerixafor était disponible. Il n'existe pas de différence significative, ni de survie globale, ni de survie sans progression à 2 ans, entre les patients pris en charge avant ou après 2010 (respectivement 80 et 78%, NS, et 51 et 49%, NS). En analyse multivariée, seule la réalisation ou non de la greffe a un impact significatif sur la survie globale, et seule la nature de la pathologie a un impact significatif sur la survie sans progression.

En conclusion, cette étude ne montre pas d'amélioration significative de survie globale ou sans progression en rapport avec les évolutions de stratégies de remobilisation chez les patients mauvais mobilisateurs. L'évolution de ces stratégies, avec notamment l'arrivée du plerixafor, n'ont pas permis d'augmenter le taux de faisabilité des autogreffes chez ces patients. L'effectif et le court délai de suivi sont les limites principales de cette étude. L'inclusion de 2 centres supplémentaires dans cette étude, actuellement en cours, permettra d'en renforcer la puissance.

TITLE

Do new remobilization strategies improve long-term survival outcome of patients who initially failed in collecting peripheral stem cells?

ABSTRACT

High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation is a standard of care for patients with multiple myeloma or refractory lymphoma. But 15% to 30% of patients cannot successfully mobilize sufficient hematopoietic stem cells (HSC) for transplantation. Alternative approaches for stem cell remobilization, including the use of plerixafor since 2010, have shown their efficacy. However, no data exist on long term survival and disease control allowed by the successful graft's collection. The retrospective multicenter study presented here, analyzed long-term outcome of patients with failure in mobilizing HSC between 01/01/2007 and 01/01/2012.

One hundred thirty-three patients, with myeloma or lymphoma, presented poor HSC mobilization: 65 before, and 68 after 2010 when plerixafor became available. There was no significant difference neither in 2-years overall survival (OS) nor in progression-free survival (PFS), between the two group of patients (80% vs. 78%, NS and 51% vs. 49%, NS, respectively). In multivariate analysis, the transplantation only had a significant impact on OS, and only the pathology itself had a significant impact on PFS.

In conclusion, this study did not show any significant improvement on OS or PFS regarding to the evolutions of mobilization strategies for poor-mobilizer patients. These strategies, including plerixafor, did not increase the number of patients with qualified graft. Main limits of this study were the number of patients included and the relatively short follow-up. Two additional transplantation centers are currently being included to reinforce our analysis.

MOTS CLES

Autogreffe, Mobilisation de cellules souches hématopoïétiques, plerixafor.

KEYWORDS

Autologous hematopoietic stem cell transplantation, Hematopoietic stem cell mobilization, plerixafor.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens

Professeur Christian ANDRES, Recherche

Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue

Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie

Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Michel ROBERT

Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER - Ph. BAGROS - G. BALLON - P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER - J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER - A. GOUAZE - M. JAN - P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE -
J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER -
E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL -
Ph. RAYNAUD - JC. ROLLAND - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI -
D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

- MM. ALISON Daniel Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
ARBEILLE Philippe Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie
- Mme BARILLOT Isabelle Cancérologie ; Radiothérapie
- M. BARON Christophe Immunologie
- Mme BARTHELEMY Catherine Pédiopsychiatrie
- MM. BAULIEU Jean-Louis Biophysique et Médecine nucléaire
BERNARD Louis Maladies infectieuses ; maladies tropicales
BEUTTER Patrice Oto-Rhino-Laryngologie
BINET Christian Hématologie ; Transfusion
BODY Gilles Gynécologie et Obstétrique
BONNARD Christian Chirurgie infantile
BONNET Pierre Physiologie
- Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
- MM. BOUGNOUX Philippe Cancérologie ; Radiothérapie
BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent Radiologie et Imagerie médicale
BRUYERE Franck Urologie
BUCHLER Matthias Néphrologie
CALAIS Gilles Cancérologie ; Radiothérapie
CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques Parasitologie et Mycologie
CHANTEPIE Alain Pédiatrie
COLOMBAT Philippe Hématologie ; Transfusion
CONSTANS Thierry Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
CORCIA Philippe Neurologie
COSNAY Pierre Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et Imagerie médicale
COUET Charles Nutrition
DANQUECHIN DORVAL Etienne Gastroentérologie ; Hépatologie
DE LA LANDE DE CALAN Loïc Chirurgie digestive
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François Thérapeutique ; médecine d'urgence
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DIOT Patrice Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & Cytologie pathologiques
DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FAUCHIER Laurent Cardiologie
FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard Médecine physique et de Réadaptation
FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
FUSCIARDI Jacques Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
GAILLARD Philippe Psychiatrie d'Adultes
GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
GOUDEAU Alain Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe Rhumatologie
GRUEL Yves Hématologie ; Transfusion
GUILMOT Jean-Louis Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
GUYETANT Serge Anatomie et Cytologie pathologiques
HAILLOT Olivier Urologie
HALIMI Jean-Michel Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
HERAULT Olivier Hématologie ; transfusion
HERBRETEAU Denis Radiologie et Imagerie médicale
- Mme HOMMET Caroline Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
- MM. HUTEN Noël Chirurgie générale
LABARTHE François Pédiatrie

LAFFON Marc Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
 LARDY Hubert Chirurgie infantile
 LASFARGUES Gérard Médecine et Santé au Travail
 LEBRANCHU Yvon Immunologie
 LECOMTE Thierry Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 LEMARIE Etienne Pneumologie
 LESCANNE Emmanuel Oto-Rhino-Laryngologie
 LINASSIER Claude Cancérologie ; Radiothérapie
 LORETTE Gérard Dermato-Vénérologie
 MACHET Laurent Dermato-Vénérologie
 MAILLOT François Médecine Interne
 MARCHAND Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie
 MARRET Henri Gynécologie et Obstétrique
 MEREGHETTI Laurent Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 MORINIERE Sylvain O.R.L.
 MULLEMAN Denis Rhumatologie
 PAGES Jean-Christophe Biochimie et biologie moléculaire
 PAINAUD Gilles Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
 PATAT Frédéric Biophysique et Médecine nucléaire
 PERROTIN Dominique Réanimation médicale ; médecine d'urgence
 PERROTIN Franck Gynécologie et Obstétrique
 PISELLA Pierre-Jean Ophtalmologie
 QUENTIN Roland Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 ROBIER Alain Oto-Rhino-Laryngologie
 ROINGEARD Philippe Biologie cellulaire
 ROSSET Philippe Chirurgie orthopédique et traumatologique
 ROYERE Dominique Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
 RUSCH Emmanuel Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
 SALAME Ephrem Chirurgie digestive
 SALIBA Elie Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
 Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria Biophysique et Médecine Nucléaire
 MM. SIRINELLI Dominique Radiologie et Imagerie médicale
 THOMAS-CASTELNAU Pierre Pédiatrie
 Mme TOUTAIN Annick Génétique
 MM. VAILLANT Loïc Dermato-Vénérologie
 VELUT Stéphane Anatomie
 WATIER Hervé Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
 LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
 MALLET Donatien Soins palliatifs
 POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mmes ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
 BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
 M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
 Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
 BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
 MM. BOISSINOT Eric Physiologie
 DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
 Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
 M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
 Mmes FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
 GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière

- GUILLEUX Valérie Immunologie
 MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
 GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
 HOARAU Cyrille Immunologie
 HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
 Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
 MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques
 MARUANI Annabel Dermatologie
 MM. PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire
 ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire in vitro
 Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé
 M. TERNANT David Pharmacologie – toxicologie
 Mme VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
 M. VOUREC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

- Mmes BOIRON Michèle Sciences du Médicament
 ESNARD Annick Biologie cellulaire
 MM. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
 LEMOINE Maël Philosophie
 Mme MONJAUZE Cécile Sciences du langage - Orthophonie
 M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

- Mmes HUAS Caroline Médecine Générale
 RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale
 M. ROBERT Jean Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

- M. BOUAKAZ Ayache Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 MM. COURT Y Yves Chargé de Recherche CNRS – U 618
 GAUDRAY Patrick Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
 GUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
 Mmes GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – U 618
 MM. LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
 LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – U 618
 Mmes MARTINEAU Joëlle Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
 POULIN Ghislaine Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

- Mme DELORE Claire Orthophoniste
 MM. GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
 MONDON Karl Praticien Hospitalier
 Mme PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

- Mme LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
 M. MAJZOUR Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

- Mme BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	10
Introduction	11
- Place de l'autogreffe dans la prise en charge des hémopathies malignes	11
- Myélomes multiples	13
- Lymphomes non hodgkiniens (LNH)	14
- Lymphomes hodgkiniens	16
- Pratique de l'autogreffe et mobilisation du greffon	15
- Echec de mobilisation	17
- Stratégies de re-mobilisation	18
- Intérêt d'une étude du devenir des mauvais mobilisateurs	20
Matériels et Méthodes	21
- Patients	21
- Recueil des données	21
- Description des stratégies de mobilisation et re-mobilisation	22
- Analyses statistiques	22
Résultats	24
- Caractéristiques des patients	24
- Description des mobilisations	28
- Utilisation du plerixafor	31
- Survie globale, survie sans progression	31
Discussion	34
- Pratiques de première et de secondes mobilisations	34
- Utilisation du plerixafor	35
- Facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation	36
- Survie globale et sans progression	37
- Vers une utilisation différente du Plerixafor, rapport coût-efficacité	38
- Limites de l'étude	39
Conclusion	40
Bibliographie	41
Annexes	46
- Annexe 1	46
- Annexe2	48
Dépôt de thèse	59

ABREVIATIONS

ABM : Agence de Biomédecine
AID : Maladie Auto-Immune
ALL : Leucémie Aigue Lymphoblastique
AML : Leucémie Aigue Myéloblastique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CD : Cluster de Différenciation
CFU : Colony Forming Unit
CFU-GM : Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage
CLL : Leucémie Lymphoïde Chronique
CML : Leucémie Myéloïde Chronique
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP : Cellules Souches Périphériques
CXCR : CXC Chemokine Receptor
CXCL : CXC Chemokine Ligand
DMSO : diméthylsulfoxyde
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GM-CSF : Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GOELAMS : Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies aiguës et autres Maladies du Sang
HD : Maladie De Hodgkin
Hyper-CVAD : Hyper-Cyclophosphamide-Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone
IFM : Intergroupe Francophone du Myélome
Ig : Immunoglobuline
LNH (= NHL) : Lymphome Non Hodgkinien
MSD/MPS : Syndrome Myélodysplasique/Myéloprolifératif
NFS : Numération Formule Sanguine
PCD : *Plasma Cell Dyscrasia* (Myélome/Plasmocytome)
RC : Rémission Complète
R-CHOP : Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicine-Oncovin (Vincristine)-Prednisone
RP : Rémission Partielle
SCF : Stem Cell Factor
SDF1 : Stromal Cell-Derived Factor 1
TBRP : Très Bonne Réponse Partielle
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Protein 1
VRD : Velcade (Bortézomib)-Revlimid(Lénalidomide)-Dexaméthasone

INTRODUCTION

Place de l'autogreffe dans la prise en charge des hémopathies malignes

La chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) fait partie intégrante du traitement de nombreuses maladies hématologiques malignes, en particulier les myélomes multiples et les lymphomes réfractaires ou en rechute.^{1,2}

En Europe en 2009, ont été réalisées plus de 16 000 greffes autologues de cellules souches hématopoïétiques.¹ En France en 2012, 2630 patients ont été autogreffés ; il a été réalisé 2766 autogreffes. Ces chiffres sont stables depuis une dizaine d'années (Figure 1 et Tableau 1).

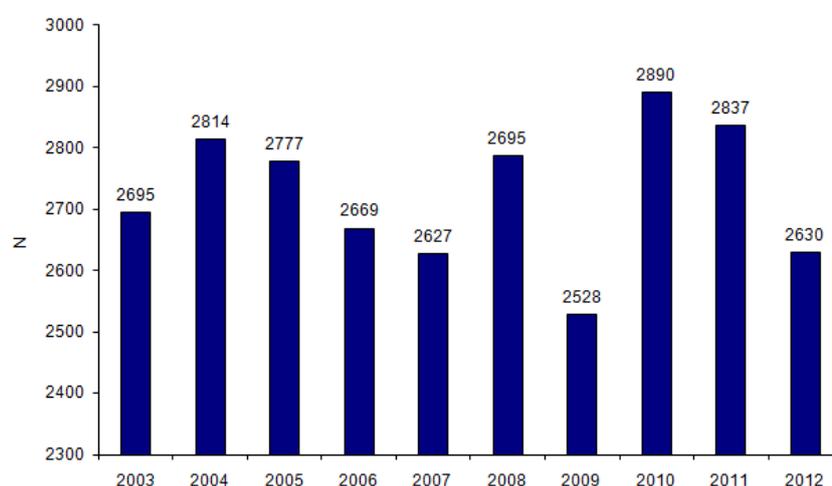


Figure 1 : Evolution du nombre de patients ayant eu une autogreffe de CSH entre 2003 et 2012 (Bilan 2012 de l'Agence de la Biomédecine (ABM))

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre de greffes autologues	3121	2949	2860	2951	2675	3047	3003	2766
Nombre de patients	2772	2669	2627	2786	2528	2890	2837	2630
Proportion d'hémopathies (%)	88,5	88,6	88,8	89,4	90,2	90,5	89,2	91,2
Proportion de tumeurs solides (%)	11,5	11,4	10,9	10,3	9,5	9,3	10,6	8,6
Proportion de maladie auto-immune (%)	0	0	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2

Source : Base ProMISe (extraction du 22 mars 2013)

Tableau 1 : Evolution de l'activité d'autogreffe de CSH, selon le type d'indication (Bilan 2012 de l'ABM)

L'indication d'autogreffe est dans plus de 90% des cas une hémopathie maligne, essentiellement les désordres lymphoprolifératifs. En Europe (Figure 2, extraite de Ljungman et al, BMT 2010, résultats européens de 2009) comme en France (Figures 3 et 4, chiffres de

l'ABM), l'indication majoritaire d'autogreffe est le myélome (environ 45%), puis les lymphomes non hodgkinien (environ 30-35%) et les maladies de hodgkin (environ 10-15%)

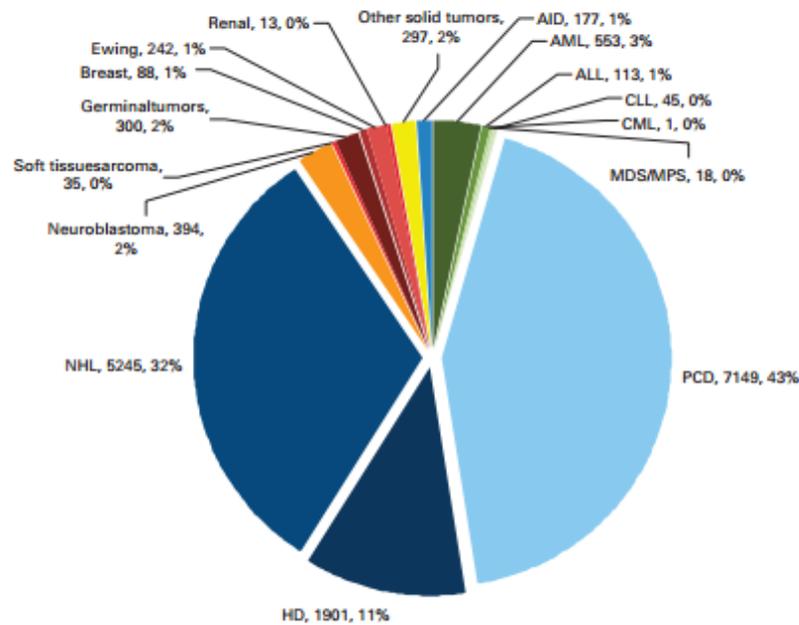


Figure 2 : Nombres absolus et Proportions des indications d'autogreffe en Europe en 2009²

AML : leucémie aiguë myéloïde, ALL : leucémie aiguë lymphoblastique, CML : leucémie myéloïde chronique, MSD/MPS : syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif, CLL : leucémie lymphoïde chronique, PDC : myélome/plasmocytome, HD : maladie de Hodgkin, NHL : lymphome non hodgkinien, AID : maladie auto-immune

Leucémies (vert) 730 (4%), désordres lymphoprolifératifs 14 295 (86%), tumeurs solides (orange) 1369 (8%), maladies auto-immunes 177 (1%)

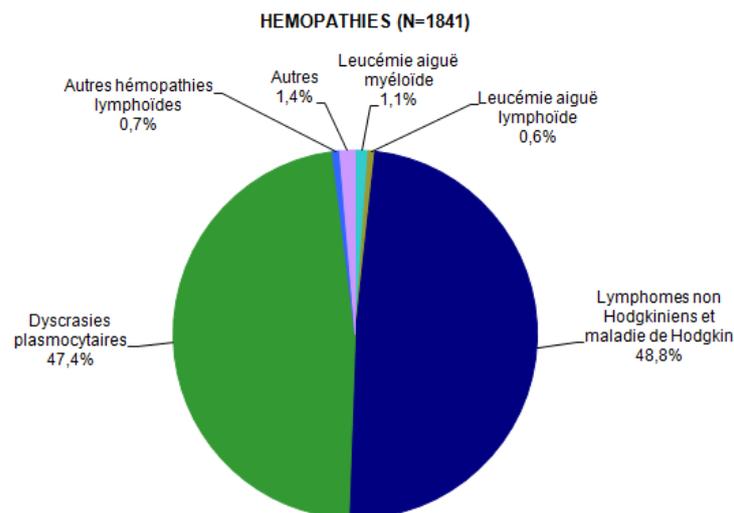


Figure 3 : Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH 2012 pour hémopathies (Bilan 2012 de l'ABM)

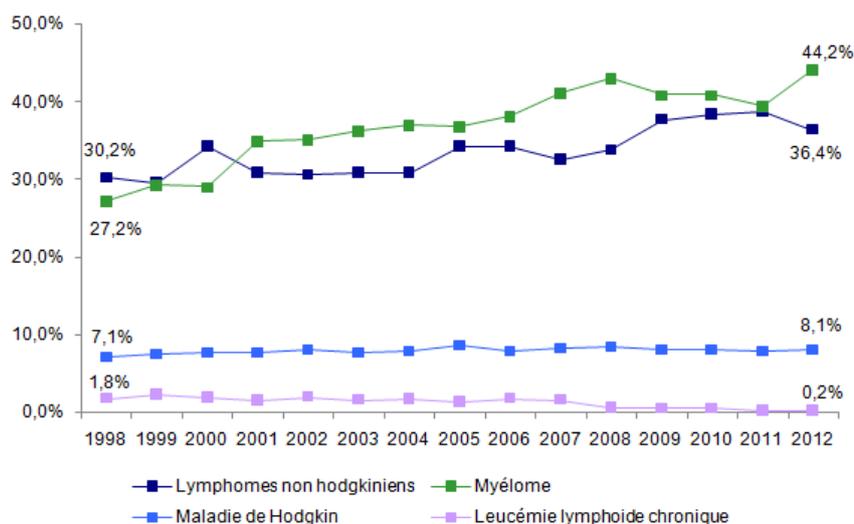


Figure 4 : Evolution de la répartition des indications d'autogreffe en France de 1998 à 2012 (Bilan 2012 de l'ABM)

Myélomes multiples

Concernant le myélome multiple, l'autogreffe fait partie du traitement de 1^{ère} ligne chez le sujet « jeune » depuis les années 1990. Le groupe IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) a notamment montré une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression à 5 ans avec l'intensification de traitement suivie d'autogreffe, en comparaison à la chimiothérapie seule.³ En 2003, un essai randomisé contrôlé de l'IFM, avec un effectif de 399 patients, comparant une versus deux autogreffes en tandem, a mis en évidence un avantage significatif de survie sans événement et de survie globale à 7 ans en faveur de la double autogreffe.⁴ Les nouvelles molécules telles que Bortézomib, Thalidomide, Lenalidomide, ont considérablement amélioré le pronostic de cette pathologie. Pour autant, l'intensification de traitement suivie d'autogreffe reste un élément capital de la stratégie thérapeutique pour atteindre la réponse complète, et ainsi permettre une meilleure survie sans événement.⁵ L'essai IFM/DFCI2009, dont les résultats sont en attente répondra probablement à la question de la place de l'autogreffe en 1^{ère} ligne depuis l'arrivée des nouvelles molécules : cet essai randomisé contrôlé de l'IFM compare un traitement par Bortézomib-Lénalidomide-Dexaméthasone (VRD) sans greffe à un traitement d'induction par VRD consolidé par autogreffe. Les patients des 2 bras reçoivent ensuite un traitement d'entretien par lénalidomide.

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Concernant les LNH, il existe une indication d'autogreffe soit en 1^{ère} ligne, soit en rechute selon le type histologique.^{2,6} En 1995, Philip et al montrent, dans un essai randomisé, une amélioration très 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 avec la chimiothérapie conventionnelle, chez des patients présentant une rechute de LNH de risque intermédiaire ou de haut risque.⁷ Ces résultats ont été obtenus avant l'introduction dans les traitements des LNB B CD20 positifs du Rituximab.

Le Rituximab a considérablement modifié le pronostic des patients présentant un LNH B diffus à grandes cellules ; améliorant significativement, tant chez les jeunes patients que chez les patients plus âgés, la survie sans progression et la survie globale.^{8,9} Ainsi la place de l'autogreffe en 1^{ère} ligne de traitement des LNH B de haut grade est actuellement controversée. Les résultats non encore publiés, de l'essai randomisé contrôlé 075 du Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies aiguës et autres Maladies du Sang (GOELAMS), qui compare le RCHOP seul au R-chimiothérapie consolidé par autogreffe, ne montrent pas de supériorité de la greffe sur le R-CHOP seul, si le tep scanner réalisé après 4 cures est négatif. L'autogreffe semble tout de même apporter un bénéfice aux les patients présentant une maladie de haut risque.⁶ Elle reste également indiquée dans le traitement des rechutes, si celles-ci sont chimiosensibles.¹⁰

Concernant les lymphomes folliculaires, l'autogreffe est le traitement de choix des rechutes chimiosensibles, même à l'ère du Rituximab. Elle permet d'importants taux de réponse et un réel bénéfice de survie sans progression, voire un bénéfice de survie globale comparée à la chimiothérapie standard.¹¹ L'autogreffe n'a par contre pas sa place dans le traitement de 1^{ère} ligne des lymphomes folliculaires : d'une part elle n'améliore pas la survie globale, d'autre part elle entraîne une augmentation du risque de cancers secondaires, en particuliers myélodysplasies et leucémies aiguës.¹²⁻¹⁴

Concernant les lymphomes du manteau, de nombreux essais rétrospectifs et prospectifs ont montré la faisabilité de tels schémas de traitement et leur avantage en termes de survie sans progression.^{15,16} Malgré l'absence d'essais randomisés contrôlés, les experts s'accordent à recommander comme standard de traitement l'autogreffe après un traitement d'induction à base de cytarabine.¹⁷

Il existe peu de données sur l'intérêt de l'autogreffe dans le traitement du lymphome de Burkitt. Un essai de phase II a montré une survie globale à 5 ans de 81% et une survie sans événement de 73% après un traitement d'induction par 2 cycles de polychimiothérapies et une intensification de traitement avec autogreffe.¹⁸ Ceci n'a pas été comparé au standard basé sur une polychimiothérapie séquentielle, éventuellement associée au rituximab (LMBA05)

Enfin, les lymphomes T constituent un groupe très hétérogène de LNH, pour lesquels les résultats des traitements conventionnels sont mauvais. L'autogreffe peut consolider le traitement de ces lymphomes. Le problème est qu'il est souvent impossible d'obtenir une réponse suffisante pour espérer réaliser l'autogreffe.^{2,6} Il n'existe à ce jour aucun essai de phase III ayant comparé l'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle seule à celle de l'intensification de traitement avec autogreffe.¹⁹ Les seuls essais prospectifs sont des essais de phase II. Un essai du groupe allemand, incluant 83 patients, recevant d'abord 4 à 6 cycles de chimiothérapie par CHOP puis une autogreffe conditionnée par irradiation corporelle totale et cyclophosphamide a montré que seul 66% des patients accédaient à la greffe (les autres patients n'étaient pas transplantés dans la grande majorité des cas à cause d'une progression de la maladie). En intention de traiter, les survies globales et sans progression étaient respectivement de 48% et 36%.²⁰ On ne dispose par ailleurs que d'études rétrospectives pour comparer la chimiothérapie seule à l'intensification de traitement suivie d'autogreffe. Une étude publiée en 2012, qui compare un traitement par hyper-CVAD à l'autogreffe ne permet pas de conclure à la supériorité d'un traitement sur l'autre.²¹

Lymphomes hodgkiniens

Dans les lymphomes de Hodgkin, l'intensification de traitement suivie d'une autogreffe de CSH est le traitement de choix des rechutes chimiosensibles. Elle permet une amélioration significative de la survie sans progression.^{22,23} Elle est également recommandée en consolidation de traitement des maladies réfractaires à une 1^{ère} ligne mais sensible à une 2^{ème} ligne de chimiothérapie.²⁴ Elle ne permet malheureusement pas d'obtenir de réponse satisfaisante et durable en cas de maladie réfractaire vraie, mais peut alors être envisagée comme « *debulking* » avant allogreffe.

Pratique de l'autogreffe et mobilisation du greffon

La réinjection du greffon de cellules souches hématopoïétiques après une chimiothérapie lourde est un support transfusionnel, qui permet d'éviter une longue période d'aplasie, à haut risque de complications infectieuses et hémorragiques. Les greffons de moelle osseuse ont été quasiment abandonnés, au profit des cellules souches périphériques (CSP).²⁵ En effet, le recueil des CSP est moins contraignant car il ne nécessite pas d'anesthésie générale. Il est réalisé après mobilisation des cellules hématopoïétiques par des cytokines (en général du *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF), seules ou administrées au décours d'une chimiothérapie. Il permet le plus souvent d'obtenir un greffon plus riche qu'un greffon médullaire, et la reconstitution hématopoïétique post-greffe est en moyenne plus rapide.²⁶ En particulier, Rio et al ont ainsi montré sur un petit nombre de patients une neutropénie plus courte et un nombre de transfusions de plaquettes plus faible avec un greffon de CSP. Hartmann et al ont montré dans un essai contrôlé randomisé avec 129 patients traités pour une hémopathie maligne ou un cancer solide un avantage sans appel du greffon de CSP : thrombopénie inférieure à 50 G/L de 16 jours contre 36 jours avec un greffon de moelle osseuse, une neutropénie raccourcie, des besoins transfusionnels moindres, un temps d'hospitalisation raccourci et enfin un coût de la procédure diminué de 17% pour les adultes et 29% chez les enfants.¹² Enfin, Schmitz et al, là encore dans un essai contrôlé randomisé, ont montré, dans un groupe de patients tous traités pour un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, les mêmes bénéfices en terme de durée de thrombopénie, neutropénie, nombres de transfusions, et durée d'hospitalisation.¹⁴

La réalisation d'une autogreffe est conditionnée par l'obtention d'un greffon suffisamment riche, capable de reconstituer l'hématopoïèse du patient à long terme. Il n'existe pas de test simple permettant d'identifier de manière certaine les cellules souches hématopoïétiques. L'antigène CD34 est le marqueur utilisé pour qualifier les greffons : il permet d'isoler des populations cellulaires riches en cellules souches hématopoïétiques et en cellules progénitrices hématopoïétiques.^{13,27} La quantité de précurseurs CD34 positifs (CD34+) est corrélée à la reconstitution hématopoïétique post-greffe.²⁸⁻³⁰ Ainsi, plus la dose de cellules CD34+ injectées avec le greffon est importante, plus la neutropénie et la thrombopénie sont courtes. La dose optimale de cellules CD34+ apportées par le greffon est ainsi régulièrement décrite comme au moins égale à $5 \cdot 10^6$ /kg, et la dose minimale acceptable comme $2 \cdot 10^6$ CD34/kg.

La procédure type pour recueillir un greffon de CSP est la suivante :

- Mobilisation et Recueil

- Mobilisation des CSP soit par une chimiothérapie suivie d'injection de G-CSF, soit par injection de G-CSF à double dose c'est-à-dire 10 µg/kg/j à distance de toute chimiothérapie préalable (en « *steady state* »)
- Surveillance de la numération globulaire et *monitoring* du passage dans le sang des CSP, estimé par la quantification des cellules CD34+ circulantes
- Recueil des CSP par cytophérèse, déclenché quand le nombre de cellules CD34+ circulantes est supérieur à 10/mm³.
- Estimation de la richesse du greffon par quantification du nombre de cellules CD34+ obtenues dans la poche de cytophérèse en fin de séance, rapportée au poids du patient
 - o Si le greffon est estimé suffisant, la procédure de mobilisation est terminée
 - o Si le greffon est jugé insuffisant, le G-CSF est poursuivi et le patient reconvoqué pour une possible autre cytophérèse le lendemain. Si le taux de cellules CD34+ circulantes est suffisant le lendemain, une 2^{ème} cytophérèse est déclenchée. Ceci peut être répété 3 ou 4 jours de suite.

- Circuit du greffon et procédures de contrôle qualité

- Greffon acheminé au laboratoire agréé de thérapie cellulaire
- Enregistrement avec identification du prélèvement
- Réalisation des contrôles qualité (NFS sur poche, viabilité cellulaire, numération des CD34, quantification des CFU-GM, contrôles sérologiques et bactériologiques).
- Cryopréservation du greffon en environnement stérile (laboratoire de niveau P3), avec liquide cryopréservateur (diméthylsulfoxyde DMSO), congélation avec descente programmée en température, puis stockage en azote liquide

- Procédure de décongélation

- Décongélation programmée, sur prescription médicale, sur décongélateur à sec ou au bain marie à 37°C
- Lavage des cellules et élimination du DMSO.
- Réalisation des contrôles qualité (identiques à ceux effectués à la congélation).

Echec de mobilisation

L'échec de mobilisation peut survenir à 2 étapes de la procédure. Il est défini de la manière suivante :

- Nombre de cellules C34+ circulantes insuffisant pour pouvoir déclencher une cytophérèse (c'est-à-dire inférieur à 10/mm³) = échec de mobilisation des cellules CD34+.
- Greffon avec une quantité de cellules CD34+ insuffisante pour une greffe (c'est-à-dire inférieure à 2 10⁶ CD34+/kg pour une greffe prévue, 4 10⁶ CD34+/kg pour 2 greffes envisagées) = échec de recueil.

Dans encore 15 à 30% des cas, le recueil est impossible.³¹⁻³⁴ Ceci conduit à l'exclusion de l'autogreffe de la stratégie thérapeutique proposée au patient. De plus, la difficulté de collecter un greffon autologue adéquat conduit à une reconstitution hématologique retardée

(en particulier en plaquettes),^{34,35} possiblement médiocre, à l'augmentation des besoins transfusionnels, et à l'augmentation des complications post-greffe, avec notamment un risque de syndrome myélodysplasique ou de leucémie secondaire majoré.^{36,37} A l'inverse, les « super-mobilisateurs » décrits par Bolwell et al, chez lesquels le greffon collecté contient au moins 8×10^6 cellules CD34+/kg ont une survie augmentée.³⁸

Des facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation ont déjà été identifiés : l'âge,^{31,39,40} l'absence de l'allèle SDF1-3A',^{31,41,42} l'envahissement de la moelle osseuse,³⁹ le taux de plaquettes au moment de la mobilisation,^{31,40} une irradiation, le nombre de chimiothérapies antérieures,^{31,32,39,40,43} le type d'agents anticancéreux utilisés avant la mobilisation en particulier les analogues des purines,^{31,40,44,45} la mobilisation par G-CSF seul.^{39,40}

Stratégies de re-mobilisation

Il a fallu développer des approches alternatives pour la remobilisation de ces patients : le cyclophosphamide à forte dose, la mobilisation avec des facteurs de croissance seuls, l'association de G-CSF et de GM-CSF,^{46,47} l'association de G-CSF et de Stem Cell Factor,^{35,48} le prélèvement de moelle osseuse,³⁴ et plus récemment l'association de G-CSF et de plerixafor, montrant une efficacité significative dans les études cliniques.⁴⁹⁻⁵¹

Le plerixafor est un antagoniste du CXCR4 (récepteur de la chimiokine SDF1 α , appelée aussi CXCL12). L'inhibition de la liaison CXCR4-SDF1 α entraîne l'inhibition de la liaison de la cellule hématopoïétique CD34+ à la matrice extracellulaire du stroma médullaire, facilitant ainsi, en synergie avec le G-CSF, le passage des cellules hématopoïétiques CD34+ dans le compartiment sanguin (Figure 5).⁵²⁻⁵⁴ Le mécanisme par lequel le G-CSF permet la mobilisation des cellules souches est complexe et encore non totalement élucidé : il fait, d'une part, intervenir la libération de métallo-protéases de la matrice extracellulaire par l'activation des polynucléaires neutrophiles et des ostéoclastes, ce qui entraîne la dégradation des protéines d'ancrages comme VCAM-1 et l'interruption du signal induit par la liaison CXCR4-SDF1 α . D'autre part, il entraîne une diminution du nombre des ostéoblastes.⁵⁵ Il faut également replacer ces mécanismes dans le contexte du stress induit par une fréquente chimiothérapie préalable.^{31,56,57}

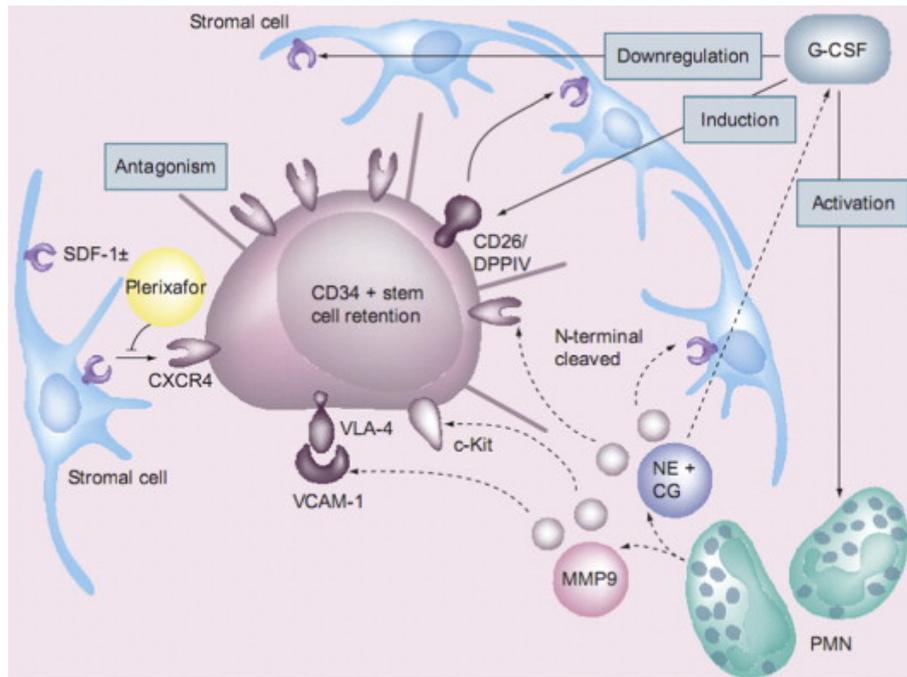


Figure 5 : Modélisation de l'action combinée du G-CSF et du plerixafor pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques

Deux études randomisées contrôlées, menées en double aveugle ont montré la faisabilité et la supériorité du recueil par plerixafor et G-CSF, comparé au recueil par G-CSF et placebo. La 1^{ère} concernait 298 patients traités pour LNH : le G-CSF était administré en sous-cutané à la dose de 10 µg/kg/j pendant 4 à 8 jours ; le plerixafor était commencé au soir du 4^{ème} jour, administré lui aussi en sous-cutané à la dose de 240 µg/kg/j, jusqu'à 4 jours consécutifs si besoin. 59% des 150 patients ayant reçu le plerixafor pur ont obtenu des greffons d'au moins 5×10^6 cellules CD34+/kg en 1 à 4 aphérèses, contre seulement 20% des 148 patients du groupe contrôle ($p < 0,001$).⁵⁰ La 2^{ème} étude concernait les patients avec un myélome multiple : 71,6% des 148 patients du groupe plerixafor pur ont obtenu un greffon d'au moins 6×10^6 cellules CD34+/kg en 1 à 4 aphérèses, contre seulement 34,4% des 154 patients du groupe contrôle ($p < 0,001$).⁵⁸

De nombreuses études ont aussi montré son efficacité en termes de mobilisation, pour obtenir un greffon de qualité chez des patients, traités pour myélome ou LNH ou maladie de Hodgkin, ayant présenté auparavant un échec de mobilisation.^{51,59-64} Des études se sont également intéressées à la qualité de la reconstitution hématologique post-greffe quand les greffons étaient obtenus grâce à la mobilisation avec plerixafor, qui s'avère tout à fait satisfaisante :⁶⁰⁻

⁶⁵ Les délais de reconstitution en polynucléaires neutrophiles et en plaquettes étaient ceux

retrouvés classiquement en post-greffe, respectivement entre 11 et 13 jours et entre 13 et 18 jours selon les études ; la reconstitution était durable (suivis de 1 an). Le schéma initial d'utilisation du plerixafor était son adjonction au 4^{ème} jour d'une mobilisation par G-CSF seul, Dugan et al ont montré la possibilité de l'inclure a une mobilisation par chimiothérapie et G-CSF.⁶⁶

De nombreuses données existent donc sur la possibilité de rattraper des échecs de mobilisation grâce à l'utilisation du plerixafor, grâce auquel on peut obtenir des greffons avec une quantité satisfaisante de cellules CD34+ et qui permettent une reconstitution hématopoïétique post-greffe satisfaisante. Mais finalement, il n'a pour l'instant pas été présenté, à notre connaissance, de données sur le contrôle de la maladie à long terme et sur la survie à long terme, rendus possible par l'obtention d'un greffon suffisant pour une autogreffe chez les patients mauvais mobilisateurs.

Intérêt d'une étude du devenir des mauvais mobilisateurs

Nous formulons l'hypothèse que l'amélioration des stratégies de mobilisation est susceptible d'avoir un impact favorable sur la PFS par l'augmentation du taux de faisabilité des autogreffes prévues chez les patients pour lesquels cette solution thérapeutique a été retenue.

Nous souhaitons donc nous intéresser au devenir des patients ayant présenté un premier échec de mobilisation, et notamment à l'impact éventuel de l'arrivée du plerixafor dans la stratégie de remobilisation. Nous souhaitons d'une part étudier la survie sans progression et la survie globale après le premier échec de mobilisation. Et d'autre part, nous souhaitons étudier les différentes stratégies de remobilisation utilisées après un premier échec, leur fréquence et leur efficacité.

MATERIELS et METHODES

Nous avons réalisé ici une étude rétrospective, multicentrique interrégionale. Elle a été effectuée sur 3 centres d'hématologie clinique : Tours, Angers, Poitiers. Elle concernait les patients ayant présenté un 1^{er} échec de mobilisation entre le 01-01-2007 et le 01-01-2012, soit 3 ans avant et 2 ans après la mise à disposition du plerixafor sur le marché.

Patients

La population concernée était constituée des patients majeurs traités pour un myélome multiple, un plasmocytome, un lymphome non hodgkinien (toutes histologies B et T), ou une maladie de Hodgkin avec un projet d'autogreffe, ayant présenté un premier échec de mobilisation.

L'échec de mobilisation était défini comme suit :

- Impossibilité d'obtenir un nombre de CD34 circulants permettant d'envisager de réaliser un recueil, soit $CD34 < 10/mm^3$ sur sang total
- Impossibilité d'obtenir un greffon contenant suffisamment de CD34, soit $CD34 < 2.10^6 /kg$ pour une greffe envisagée, ou $CD34 < 4.10^6/kg$ pour 2 greffes envisagées

Ont été exclus les patients pour lesquels l'échec de mobilisation survenait suite à une erreur dans le schéma de mobilisation (exemple : oubli du G-CSF). Ont également été exclus les patients remobilisés alors que le greffon obtenu était satisfaisant.

Ces patients ont été informés de leur inclusion dans l'étude par une notice d'information qui leur a été remise soit par leur médecin référent dans chaque centre, soit par courrier. Le document indiquait la possibilité qui leur était offerte de d'exprimer leur refus de participation à cette étude (document joint en Annexe 1).

Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients :

- Dossiers de l'Etablissement Français du Sang
- Dossiers des services d'hématologie clinique (dossiers d'observations cliniques et courriers, dossiers d'examen biologiques)

Ces données cliniques concernaient :

- **Les caractéristiques des patients** : sexe et âge, nature de la pathologie, stade initial, envahissement de la moelle osseuse, facteurs pronostiques, évolution, traitements reçus-lignes de chimiothérapie, réponse aux traitements
- **Les mobilisations et recueils des CSP** : temps écoulé entre le diagnostic et la recueil, type de mobilisation, utilisation du G-CSF et dose, nombre de cytophèreses, NFS au jour de cytophèrese (en particulier nombre de leucocytes et de plaquettes), nombres de cellules CD34+ circulantes au jour de cytophèrese, résultats des recueils (en particulier nombres de cellules CD34+ et CFU-GM)
- **L'autogreffe et l'évolution post-greffe** : récupération hématologique en post-greffe immédiat (reconstitution en PNN = 1^{er} de 3 jours consécutifs avec un taux de PNN > 0,5 G/L, reconstitution plaquettaire = 1^{er} de 7 jours consécutifs avec un compte de plaquettes > 20 G/L sans transfusion plaquettaire) et à long terme (avec les NFS à M1, M3, M6 et 1 an), besoins transfusionnels, évolution de la maladie après la greffe, survie globale et survie sans progression, événements ultérieurs.

Les données recueillies ont été conservées de manière sécurisée sur un serveur professionnel (La version imprimable de l'ensemble des items enregistrés sur le serveur est jointe en Annexe 2) :

- Mise en place d'une base de données centralisée d'accès sécurisé, sans données nominatives en ligne (COnline)
- Sécurisation de l'accès par mot de passe individuel
- Sauvegarde périodique des données
- Conservation des supports dans un local fermé à clé

Afin d'assurer l'anonymisation des données, chaque patients s'est vu attribuer un code identifiant sur la base de données (n° du centre, initiales nom et prénom, attribution d'un numéro d'enregistrement). La correspondance avec l'identité des patients était détenue par les médecins référents centres participants et les investigateurs.

Ce support de conservation des données a été approuvé le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche sur le domaine de la Santé (CCTIRS) le 16 mai 2013.

Description des stratégies de mobilisation et re-mobilisation

L'analyse des données du recueil de CSP a abouti à la description des mobilisations et remobilisations, de leur fréquence d'utilisation, de leur ligne d'utilisation et de leur efficacité.

Analyses statistiques

Pour les analyses statistiques, les patients ont été répartis en 2 groupes selon la date de survenue du 1^{er} échec de mobilisation : avant ou après 2010.

La comparaison des caractéristiques des 2 groupes de patients, a été réalisée avec des tests du Chi2 et des tests t de Student. $P < 0,05$ a été considéré comme seuil de significativité.

Les comparaisons entre les survies globales et sans progression à 1 et 2 ans en fonction du groupe de patients ont été calculées par test du Chi2.

L'analyse de la survie sans progression et de la survie globale a ensuite été réalisée en univarié par test du log rank, et représentée par des courbes de Kaplan Meier. Puis nous avons utilisé un modèle de régression de Cox pour l'analyse multivariée. Ces analyses avaient pour objectif de rechercher des facteurs pronostiques associés à la progression et au décès :

- Age, sexe des patients, histologie, date de l'échec, statut de la maladie à l'inclusion, stratégie de re-mobilisation, recours ou non au plerixafor, qualité de greffon finalement obtenu, réalisation ou non de l'autogreffe initialement prévue... ?

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Ont été inclus, entre le 01/01/2007 et le 01/01/2012, 133 patients. Leurs caractéristiques sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

- Le tableau 2 présente les caractéristiques de la population globale des patients inclus, et compare les caractéristiques des patients en fonction de leur date de 1^{er} échec, à savoir avant ou après 2010.
- Le tableau 3 détaille les caractéristiques des patients en fonction de leur pathologie.

Au total, parmi les 133 patients inclus, on compte 52 femmes (39%) et 81 hommes (61%), dont la moyenne d'âge était de 52 ans au diagnostic (entre 18 et 66 ans, médiane 55 ans) et 54 ans à l'inclusion (entre 19 et 67 ans, médiane 57 ans). Il n'existe pas de différence significative d'âge ou de sexe entre les 2 groupes. 78 (56%) patients présentent un myélome, sans différence significative entre les 2 groupes (même si on constate une discrète tendance avec un peu moins de patients avec une maladie de Hodgkin et un peu plus de patients avec un myélome avant 2010, sans qu'elle soit significative). Il n'existe pas non plus de différence significative entre les 2 groupes, concernant l'envahissement médullaire initial, l'indication de l'autogreffe (57% en première ligne, pour myélome majoritairement mais aussi pour quelques lymphomes B de haut grade ou du manteau), le statut de la maladie à la 1^{ère} tentative de mobilisation (majoritairement en 1^{ère} ligne également), le nombre de lignes de traitement antérieur (54% en 1^{ère} ligne, seulement 20% ayant reçu plus de ligne de traitement), un possible antécédent de radiothérapie (dans 21% des cas). On peut noter que la grande majorité des patients a finalement pu être greffée, sans différence significative entre les 2 groupes (78% avant et 75% après 2010, $p=0.64$). 77% des patients greffés étaient au moins en TBRP avant greffe, là encore sans différence significative entre les 2 groupes.

Concernant les 78 patients avec un myélome. Ils présentent des caractéristiques différentes de celles des 2 autres groupes de patients, avec un lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien. Ils sont plus âgés, au diagnostic comme au temps de l'inclusion ($p<0.0001$). 78% d'entre eux ont un myélome stade III. Ils sont pour la plupart d'entre eux en 1^{ère} ligne de traitement (76%), et très peu ont reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie avant la tentative de recueil (19%). On peut ajouter que 3 patients ont déjà reçu une autogreffe et 9 ont reçu du lénalidomide.

L'indication théorique de greffe est majoritairement en 1^{ère} ligne de traitement (87%) contre seulement 21% pour les patients avec un LNH et aucune indication en 1^{ère} ligne pour les patients avec une maladie de Hodgkin ($p < 0.001$).

Concernant les LNH ($n=38$), une proportion significativement plus importante de patients n'a pas pu être greffée comparé aux myélomes et Hodgkin ($p=0.0002$). Il n'existe pas de différence significative de réalisation de greffe avant ou après 2010 dans ce sous groupe de patients ($p=0.74$).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients dans la population totale incluse et en fonction de la date de survenue de leur 1^{er} échec (= date d'inclusion)

	Avant 2010 n = 65 (48%)	Après 2010 n = 68 (52%)	p	Total n = 133
Pathologie			0.07	
- Maladie de Hodgkin	- 4 (6%)	- 13 (19%)		17 (13%)
- LNH	- 19 (29%)	- 19 (28%)		38 (29%)
- Myélome	- 42 (65%)	- 36 (53%)		78 (58%)
Sexe			0.83	
- Femmes	- 26 (40%)	- 26 (38%)		52 (39%)
- Hommes	- 39 (60%)	- 42 (62%)		81 (61%)
Moyenne d'âge au diagnostic	53 (23-66, méd 55)	51 (18-66, méd 55)	0.33	52 (18-66, méd. 55)
Moyenne d'âge à l'inclusion	55 (24-67, méd 57)	53 (19-66, méd 57)	0.23	54 (19-67, méd. 57)
Envahissement médullaire			0.54	
- Oui	- 10 (15%)	- 16 (24%)		26 (20%)
- Non	- 6 (9%)	- 8 (12%)		14 (10)
- Non applicable car myélome	- 41 (63%)	- 35 (51%)		76 (57%)
- Non renseigné	- 8 (12%)	- 9 (13%)		17 (13%)
Indication théorique de greffe			0.90	
- 1 ^{ère} ligne	- 37 (57%)	- 39 (57%)		76 (57%)
- Réfractaire Primaire	- 10 (15%)	- 11 (16%)		21 (16%)
- 1 ^{ère} Rechute	- 12 (18%)	- 14 (21%)		26 (20%)
- 2 ^{ème} Rechute ou au delà	- 6 (9%)	- 4 (6%)		10 (8%)
Indication réelle de greffe			0.50	
- 1 ^{ère} ligne	- 27 (42%)	- 30 (44%)		56 (42%)
- Réfractaire Primaire	- 19 (29%)	- 20 (29%)		39 (29%)
- 1 ^{ère} Rechute	- 13 (20%)	- 14 (21%)		27 (20%)
- 2 ^{ème} Rechute ou au delà	- 6 (9%)	- 4 (6%)		10(8%)
Nombre de greffons demandés			0.08	
- 1 greffon	- 20 (31%)	- 31 (46%)		51 (38%)
- 2 greffons	- 45 (69%)	- 37 (54%)		82 (62%)
Statut de la maladie à la 1 ^{ère} mobilisation			0.98	
- 1 ^{ère} ligne	- 27 (42%)	- 30 (44%)		57 (43%)
- Réfractaire Primaire	- 20 (31%)	- 21 (31%)		41 (31%)
- 1 ^{ère} Rechute	- 13 (20%)	- 13 (19%)		26 (20%)
- 2 ^{ème} Rechute ou au delà	- 5 (8%)	- 4 (6%)		9 (7%)
Nombre de ligne de chimiothérapies antérieures à 1 ^{ère} la mobilisation			0.58	
- 1	- 33 (51%)	- 39 (57%)		72 (54%)
- 2	- 17 (26%)	- 18 (26%)		35 (26%)
- >2	- 15 (23%)	- 11 (16%)		26 (20%)
Antécédent de radiothérapie			0.86	
- Oui	- 14 (22%)	- 14 (21%)		102 (77%)
- Non	- 50 (77%)	- 52 (76%)		28 (21%)
- Non renseigné	- 1 (2%)	- 2 (3%)		3 (2%)
Greffe			0.64	
- Oui	- 51 (78%)	- 51 (75%)		102 (77%)
- Non	- 14 (22%)	- 17 (25%)		31 (23%)
Statut avant la greffe			0.84	
- RC ou TBRP	- 39 (76%)	- 40 (78%)		79 (77%)
- RP ou Stable	- 12 (24%)	- 11 (22%)		23 (23%)

Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients (n=133)

Pathologie	Maladie de Hodgkin		Lymphome non Hodgkinien		Myélome multiple	
	n = 17 (13%)		n = 38 (29%)		n = 78 (58%)	
Sous-type histologique	Scléronodulaire	16 (94%)	B de haut grade	17 (45%)	IgG	38 (48%)
	A cellularité mixte	1 (6%)	Folliculaire	12 (32%)	IgA	27 (34%)
			Manteau	7 (18%)	IgM	1 (1%)
			Autre	2 (5%)	Chaînes légères	10 (13%)
					Non sécrétant	1 (1%)
					Non renseigné	3 (4%)
Sexe	Femmes	9 (53%)	Femmes	13 (34%)	Femmes	30 (38%)
	Hommes	8 (47%)	Hommes	25 (66%)	Hommes	48 (62%)
Moyenne d'âge Diagnostic	33 ans (18-59, médiane 30)		51 ans (24-66, médiane 53)		57 ans (42-66, médiane 57)	
Moyenne d'âge Inclusion	35 ans (19-60, médiane 30)		54 ans (25-67, médiane 57)		58 ans (42-67, médiane 59)	
Stade initial de la maladie	Stade I (Ann Harbor)	0 (0%) ^a	Stade I (Ann Harbor)	4 (11%)	Stade I (Salmon et Durie)	10 (13%)
	Stade II	5 (29%)	Stade II	2 (5%)	- <i>Plasmocytomes</i>	3 (4%)
	Stade III	4 (24%)	Stade III	4 (11%)	Stade II	4 (5%)
	Stade IV	7 (41%)	Stade IV	23 (60%)	Stade III	61 (78%)
	Non renseigné	1 (6%)	Cérébral	4 (11%)	Non renseigné	3 (4%)
			Non renseigné	1 (3%)		
Envahissement médullaire au diagnostic	Oui	6 (35%)	Oui	17 (45%)	Non applicable	
	Non	5 (29%)	Non	10 (26%)		
	Non renseigné	6 (35%)	Non renseigné	11 (29%)		
Indication théorique de la greffe	1 ^{ère} ligne	0 (0%)	1 ^{ère} ligne	8 (21%)	1 ^{ère} ligne	68 (87%)
	Réfractaire Primaire	7 (41%)	Réfractaire Primaire	9 (24%)	Réfractaire Primaire	0 (0%)
	1 ^{ère} Rechute	9 (53%)	1 ^{ère} Rechute	14 (37%)	1 ^{ère} Rechute	8 (10%)
	2 ^{ème} Rechute ou au delà	1 (6%)	2 ^{ème} Rechute ou au delà	7 (18%)	2 ^{ème} Rechute ou au delà	2 (3%)
Indication réelle de la greffe	1 ^{ère} ligne	0 (0%)	1 ^{ère} ligne	8 (21%)	1 ^{ère} ligne	48 (62%)
	Réfractaire Primaire	7 (41%)	Réfractaire Primaire	14 (37%)	Réfractaire Primaire	18 (23%)
	1 ^{ère} Rechute	9 (53%)	1 ^{ère} Rechute	9 (24%)	1 ^{ère} Rechute	9 (12%)
	2 ^{ème} Rechute ou au delà	1 (6%)	2 ^{ème} Rechute ou au delà	7 (18%)	2 ^{ème} Rechute ou au delà	2 (3%)
Nombre de greffons demandé	1 greffon	10 (59%)	1 greffon	31 (82%)	1 greffon	4 (5%)
	2 greffons	7 (41%)	2 greffons	1 (18%)	2 greffons	74 (95%)
Statut de la maladie à la 1 ^{ère} mobilisation	1 ^{ère} ligne	0 (0%)	1 ^{ère} ligne	8 (21%)	1 ^{ère} ligne	49 (63%)
	Réfractaire Primaire	8 (47%)	Réfractaire Primaire	14 (37%)	Réfractaire Primaire	19 (24%)
	1 ^{ère} rechute	8 (47%)	1 ^{ère} rechute	9 (24%)	1 ^{ère} rechute	9 (12%)
	2 ^{ème} Rechute ou au-delà	1 (6%)	2 ^{ème} Rechute ou au-delà	7 (18%)	2 ^{ème} Rechute ou au-delà	1 (1%)
Nombre de ligne de chimiothérapies antérieures à 1 ^{ère} la mobilisation	1	2 (12%)	1	11 (29%)	1	59 (76%)
	2	7 (41%)	2	14 (37%)	2	28 (36%)
	>2	8 (47%)	>2	13 (34%)	>2	15 (19%)
Antécédent de radiothérapie	Oui	5 (29%)	Oui	8 (21%)	Oui	15 (19%)
	Non	12 (71%)	Non	30 (79%)	Non	60 (77%)
	Non renseigné	0(0%)	Non renseigné	0 (0%)	Non renseigné	3 (4%)
Greffe	Oui	14 (82%)	Oui	21 (55%)	Oui	67 (86%)
	Non	3 (18%)	Non	17 (45%)	Non	11 (14%)
Statut avant la greffe	RC ou TBRP	8 (57%)	RC ou TBRP	21 (100%)	RC ou TBRP	50 (75%)
	RP ou Stable	6 (43%)	RP ou Stable	0	RP ou Stable	17 (25%)

Description des mobilisations

Les résultats des mobilisations sont résumés dans le tableau 4. Au total, les patients ont été mobilisés en moyenne 2.5 fois, sans différence significative entre les 2 groupes « Avant 2010 » ou « Après 2010 ». 3 cytophèreses ont été réalisées en moyenne, sans différence entre les 2 groupes. Quand le seuil de CD34 circulants était atteint et que les mobilisations aboutissaient à une ou plusieurs cytophèreses, il était réalisé en moyenne 1.7 cytophèreses, sans différence significative entre les 2 groupes. Les nombres moyens de cellules CD34+ et de CFU-GM n'est pas différent entre les 2 groupes (respectivement avant et après 2010, $3.92 \cdot 10^6$ CD34/kg et $4.32 \cdot 10^6$ CD34/kg, avec $p=0.38$, et $68 \cdot 10^4$ CFU-GM/kg et $74 \cdot 10^4$ CFU-GM/kg, avec $p=0.65$). Le nombre moyen de CD34 par cytophèrese n'est pas différent entre les 2 groupes ($1.32 \cdot 10^6$ CD34/kg avant 2010 et $1.45 \cdot 10^6$ CD34/kg après 2010, $p=0.67$). La même proportion de patients a pu atteindre un recueil supérieur à $2 \cdot 10^6$ CD34/kg (72% et 81%, $p=0.24$) et la même proportion de patients a pu être autogreffée (78% et 75%, $p=0.64$).

Concernant les patients qui n'ont pu être autogreffés (14 avant 2010 et 17 après 2010, ce qui n'est pas statistiquement significatif) : 12 des 14 patients avant 2010 n'avaient pas assez de cellules pour un greffon. 12 des 17 patients après 2010 n'avaient pas assez de cellules pour un greffon, parmi eux, 1 présentait de toute façon une altération de l'état général contre-indiquant la greffe et 3 étaient en progression. Avant 2010, 1 patient a finalement refusé la greffe et 1 autre était en progression. Après 2010, 2 patients présentaient une trop importante altération de l'état général, 2 patients étaient en progression et 1 patient avait $2.42 \cdot 10^6$ CD34/kg mais a été considéré par l'équipe soignante comme n'ayant pas assez de cellules CD34+ pour une greffe. On peut à l'inverse noter que 7 patients ont été greffés avec moins de $2 \cdot 10^6$ CD34/kg (entre 1.02 et $1.97 \cdot 10^6$ CD34/kg).

Les techniques utilisées pour les mobilisations sont détaillées dans le tableau 4. Le plerixafor a été utilisé chez 4 patients avant 2010, et 26 patients chez les patients après 2010 : c'est la seule différence significative entre les 2 groupes.

On remarque que la 1^{ère} mobilisation est réalisée, avant comme après 2010, majoritairement par chimiothérapie suivie de G-CSF (respectivement 85% et 81%). On note aussi que, avant comme après 2010, la dose de G-CSF après chimiothérapie est de 10 µg/kg pour la moitié des patients. De même concernant les 6 patients mobilisés en 1^{ère} intention par cyclophosphamide, la moitié ont reçu du G-CSF à 10 µg/kg. Enfin, 2 patients après 2010 ont reçu le plerixafor dès la 1^{ère} mobilisation : après une mobilisation par chimiothérapie pour l'un et après une mobilisation en « *steady state* » par G-CSF pour l'autre. En 2^{ème} intention, c'est encore par chimiothérapie dans 59% des cas que les mobilisations sont réalisées, sans différence significative entre les 2 groupes. Comme pour la 1^{ère} mobilisation, la dose de G-CSF après chimiothérapie est de 10 µg/kg pour la moitié des patients. Les 2 alternatives à la mobilisation par chimiothérapie les plus employées, sans différence significative entre les 2 groupes, sont le G-CSF en

« *steady state* », utilisé dans 17% des cas, et le cyclophosphamide haute dose, dans 12% des cas. Après 2010, 9 patients ont reçu du plerixafor pour la 2^{ème} mobilisation : 5 après une mobilisation en « *steady state* », 1 après une chimiothérapie, 1 après cyclophosphamide haute dose et 2 sans que la mobilisation soit renseignée. En 3^{ème} intention, c'est la mobilisation en « *steady state* » qui est la plus utilisée (44% des cas, sans différence entre les 2 groupes). Encore 25% des patients sont mobilisés par chimiothérapie et 21% des patients ont reçu du cyclophosphamide (sans différence entre les 2 groupes). Après 2010, 11 patients ont reçu du plerixafor : 7 après mobilisation en « *steady state* », 3 après chimiothérapie et 1 après cyclophosphamide. A la 4^{ème} mobilisation, c'est également la technique de « *steady state* » qui est majoritairement utilisée. 11 patients ont reçu du plerixafor : 10 en « *steady state* » et 1 après une mobilisation non renseignée, 3 des patients ont reçu du plerixafor dans le groupe « avant 2010 ». Seulement 6 patients ont bénéficié d'une 5^{ème} mobilisation. Après 2010, 1 patient a reçu du plerixafor après cyclophosphamide forte dose. Une 6^{ème} mobilisation a été réalisée pour 4 patients, 1 patient du groupe « avant 2010 » a reçu du plerixafor. Enfin 2 patients ont effectué une 7^{ème} mobilisation : un prélèvement de moelle avant 2010 et 1 patient a reçu du plerixafor après 2010. Concernant les autres modalités possibles de mobilisation : 7 prélèvements de moelle ont été réalisés, 4 avant 2010 (en 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème} et 7^{ème} intention) et 3 après 2010 (en 2^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} intention). Le StemCell Factor a été utilisé à 4 reprises, uniquement avant 2010 (en 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} mobilisation).

Tableau 4 : Résultats et description des mobilisations

Population	Avant 2010	Après 2010	p	Total
Nombre moyen de mobilisations	2.4 (1-7, méd 2)	2.6 (1-7, méd 2)	0.32	2.5 (1-7, méd 2)
Nombre moyen de cytophèreses	3 (0-7, méd 3)	3(0-6, méd 3)	0.95	3 (0-7, méd 3)
Nombre moyen de Cellules CD34+ obtenues	3.92 (0-10.73, méd 3.75)	4.32 (0-12.49, méd 4.2)	0.38	4.12 (0-12.49, méd 3.87)
Nombre moyen de CFU-GM obtenues	68 (0-409, méd 46)	74 (0-279, méd 62)	0.65	71 (0-409, méd 51)
Nombre de patients avec $\geq 2.10^6$ CD34/kg	47 (72%)	55 (81%)	0.24	102 (77%)
Nombre de patients avec $\leq 2.10^6$ CD34/kg	18 (28%)	13 (19%)		31 (23%)
Nombre patient ayant eu 1 greffe	51 (78%)	51 (75%)	0.64	102 (77%)
Nombre de patients ayant reçu du plerixafor	4 (6%)	26 (38%)	<0.0001	30 (23%)
Type de la 1 ^{ère} mobilisation (n=133)	(n=65)	(n=68)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 55 (85%)	- 55 (81%)	0.87	- 110 (83%)
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 2 (3%)	- 4 (6%)		- 6 (4.5%)
- <i>Steady state</i>	- 5 (8%)	- 6 (9%)		- 11 (8%)
- StemCell Factor	- 0 (0%)	- 0 (0%)		- 0 (0%)
- Moelle	- 0 (0%)	- 0 (0%)		- 0 (0%)
- Non renseigné	- 3 (5%)	- 3 (4%)		- 6 (4.5%)
Type de la 2 ^{ème} mobilisation (n=115)	(n=51)	(n=64)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 29 (57%)	- 39 (61%)	0.61	- 68 (59%)
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 5 (10%)	- 9 (14%)		- 14 (12%)
- <i>Steady state</i>	- 9 (18%)	- 10 (16%)		- 19 (17%)
- StemCell Factor + G-CSF	- 1 (2%)	- 0 (0%)		- 1 (1%)
- Moelle	- 0 (0%)	- 1 (2%)		- 1 (1%)
- Non renseigné	- 7 (14%)	- 5 (8%)		- 12 (10%)
Type de la 3 ^{ème} mobilisation (n=52)	(n=20)	(n=32)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 4 (20%)	- 9 (28%)	0.46	- 13 (25%)
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 4 (20%)	- 7 (22%)		- 11 (21%)
- <i>Steady state</i>	- 8 (40%)	- 15 (47%)		- 23 (44%)
- StemCell Factor + G-CSF	- 1 (5%)	- 0 (0%)		- 1 (2%)
- Moelle	- 1 (5%)	- 0 (0%)		- 1 (2%)
- Non renseigné	- 2 (10%)	- 1 (3%)		- 3 (6%)
Type de la 4 ^{ème} mobilisation (n=22)	(n=9)	(n=13)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 0 (0%)	- 1 (8%)	0.21	- 1 (4.5%)
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 3 (33%)	- 1 (8%)		- 4 (18%)
- <i>Steady state</i>	- 4 (44%)	- 10 (77%)		- 14 (64%)
- StemCell Factor + G-CSF	- 1 (11%)	- 0 (0%)		- 1 (4.5%)
- Moelle	- 1 (11%)	- 0 (0%)		- 1 (4.5%)
- Non renseigné	- 0 (0%)	- 1 (8%)		- 1 (4.5%)
Type de la 5 ^{ème} mobilisation (n=6)	(n=4)	(n=2)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 1	- 0		- 1
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 0	- 1		- 1
- <i>Steady state</i>	- 1	- 0		- 1
- StemCell Factor + G-CSF	- 1	- 0		- 1
- Moelle	- 1	- 1		- 1
- Non renseigné	- 0	- 0		- 0
Type de la 6 ^{ème} mobilisation (n=4)	(n=3)	(n=1)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 1	- 0		- 1
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 0	- 0		- 0
- <i>Steady state</i>	- 1	- 0		- 1
- StemCell Factor + G-CSF	- 0	- 0		- 0
- Moelle	- 0	- 1		- 1
- Non renseigné	- 1	- 0		- 1
Type de la 7 ^{ème} mobilisation (n=2)	(n=1)	(n=1)		
- Chimiothérapie en cours puis G-CSF	- 0	- 0		- 0
- Cyclophosphamide puis G-CSF	- 0	- 0		- 0
- <i>Steady state</i>	- 0	- 0		- 0
- StemCell Factor + G-CSF	- 0	- 0		- 0
- Moelle	- 1	- 0		- 1
- Non renseigné	- 0	- 1		- 1

Utilisation du plerixafor

Concernant l'utilisation du plerixafor : 36 mobilisations ont été réalisées avec plerixafor, chez 30 patients. Les 4 patients du groupe « avant 2010 » ont reçu du plerixafor chacun au cours d'une seule mobilisation, assez tardivement (pour 3 patients au cours de la 4^{ème} mobilisation, et pour 1 patient au cours de la 6^{ème} mobilisation). Après 2010, la plupart des patients (n=22) n'ont reçu du plerixafor qu'au cours d'une mobilisation, mais 2 patients ont reçu du plerixafor pour 2 mobilisations différentes et 2 patients pour 3 mobilisations différentes. Au total, les trois quarts des patients ont reçu du plerixafor pour la 2^{ème} (25%), 3^{ème} (31%) ou 4^{ème} mobilisation (31%). Autrement, 2 patients ont reçu du plerixafor pour la 1^{ère} intention, et 3 patients en ont reçu au-delà de la 4^{ème} mobilisation (1 pour la 5^{ème}, 1 pour la 6^{ème} et 1 pour la 7^{ème}). Aucune cytophérèse n'a pu être effectuée (pour CD34 circulants insuffisants) pour seulement 3 mobilisations. Il a été réalisé en moyenne 1.5 cytophérèses par mobilisation avec plerixafor. Les cytophérèses ont en moyenne permis d'obtenir $1.34 \cdot 10^6$ CD34/kg (ce qui n'est pas statistiquement différent du nombre moyen de CD34/kg obtenu par les cytophérèses sans plerixafor).

Description des caractéristiques des patients et des résultats de mobilisations en considérant 2 groupes de patients : ceux ayant reçu du plerixafor au cours d'une ou plusieurs de leurs mobilisations (n=30), et ceux n'ayant jamais reçu de plerixafor (n=103).

Il n'existe entre ces 2 groupes de patients aucune différence significative en ce qui concerne l'âge (p=0.65), le sexe (p=0.59), la pathologie (p=0.15), l'envahissement médullaire initial (p=0.39), l'indication théorique ou réelle de la greffe (respectivement p=0.95, et p=0.76), le statut de la maladie à la 1^{ère} mobilisation (p=0.78), le nombre de ligne de traitements reçus avant la 1^{ère} mobilisation (p=0.34).

Les patients du groupe « plerixafor » ont réalisés statistiquement plus de mobilisations que ceux du groupe qui n'a jamais reçu de plerixafor (3.4 contre 2.3, p<0.0001), mais n'ont pas eu plus de cytophérèses (3.1 contre 2.9, p=0.63). Au total, ils n'a pas été recueilli chez ces patients plus de cellules CD34+ ($3.4 \cdot 10^6$ CD34/kg contre $4.3 \cdot 10^6$ CD34/kg, p=0.11), ni plus de CFU-GM ($57 \cdot 10^4$ CFU-GM/kg contre $76 \cdot 10^4$ CFU-GM/kg, p=0.25). 80% des patients ayant reçu du plerixafor ont finalement pu être autogreffés, contre 76% des patients n'ayant jamais reçu de plerixafor (non significatif, p=0.63).

Survie globale, survie sans progression et survie sans rechute

En analyse univariée, la survie globale à 1 an est statistiquement meilleure chez les patients qui ont pu être greffés (94% chez les patients greffés contre 70% chez les patients non greffés, p=0.01). Il en est de même pour la survie globale à 2 ans (respectivement 85% et 57%, p=0.0027). Il n'existe par contre pas de

différence significative de survie globale à 1 ou 2 ans entre les patients inclus avant ou après 2010 et les patients ayant ou non reçu du plerixafor.

Ont également été analysés par Kaplan Meier ou Régression de Cox, l'incidence sur la survie globale de : l'âge, sexe, la pathologie, l'inclusion avant versus après 2010, la réalisation ou non d'une autogreffe, l'obtention ou non d'au moins $2 \cdot 10^6$ CD34/kg, l'utilisation ou non du plerixafor au cours d'une des mobilisations, l'envahissement médullaire initial, la ligne de traitement au moment de la 1^{ère} mobilisation (1^{ère}, 2^{ème} ou au-delà), l'état à l'inclusion (1^{ère} ligne ou au-delà), l'indication théorique ou réelle de la greffe (1^{ère} ligne ou au-delà), l'évaluation avant greffe (au moins en Très Bonne Réponse Partielle ou au plus en Réponse Partielle). Seules la réalisation de l'autogreffe (Figure 6) et l'obtention d'assez de cellules pour une greffe sont statistiquement liées à une meilleure survie globale. En analyse multivariée, seule la réalisation de la greffe est statistiquement associée à une meilleure survie globale.

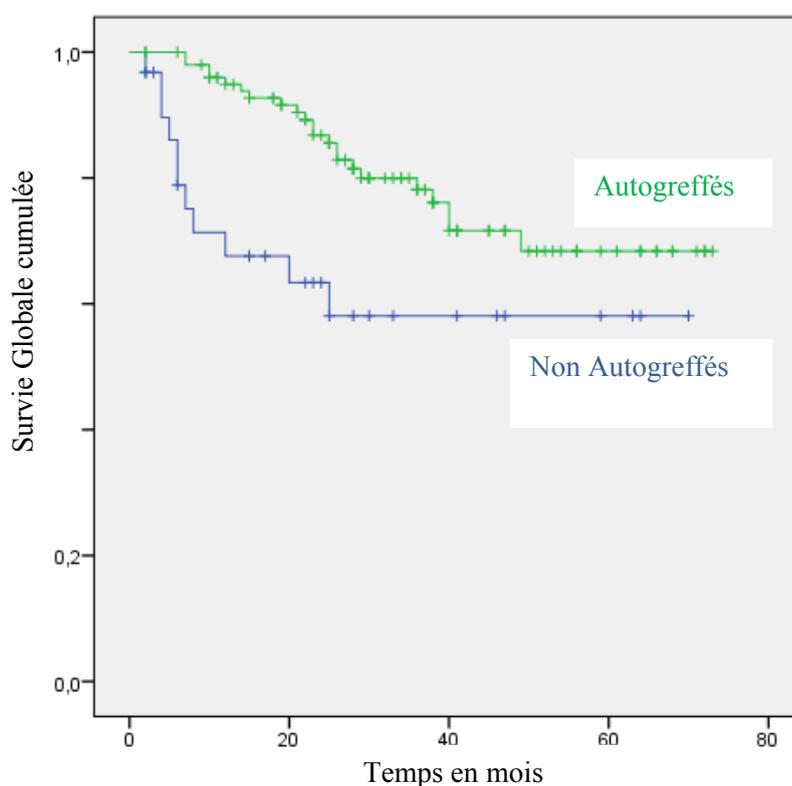


Figure 6 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction de la réalisation ou non de l'autogreffe

En analyse univariée, il n'existe aucune différence significative de survie sans progression à 1 an ou à 2 ans, ni de survie sans rechute à 1 an ou à 2 ans, en fonction de : la réalisation ou non de l'autogreffe, la date d'inclusion avant ou après 2010, l'utilisation ou non de plerixafor.

Les mêmes paramètres que pour la survie globale ont été examinés en Kaplan Meier ou en régression de Cox : l'âge est associé à la survie sans progression ($p=0.022$), la pathologie également (les patients avec

LNH rechutent moins que les patient avec maladie de Hodgkin ou myélome, $p=0.02$), l'évaluation pré-greffe (les patients au moins en TBRP rechutent moins, $p=0.007$). En analyse multivariée, la pathologie reste significativement associée à la survie sans progression (en faveur du LNH, $p=0.009$), et l'état à l'inclusion est également significatif (en faveur des patients en 1^{ère} ligne, $p<0.0001$).

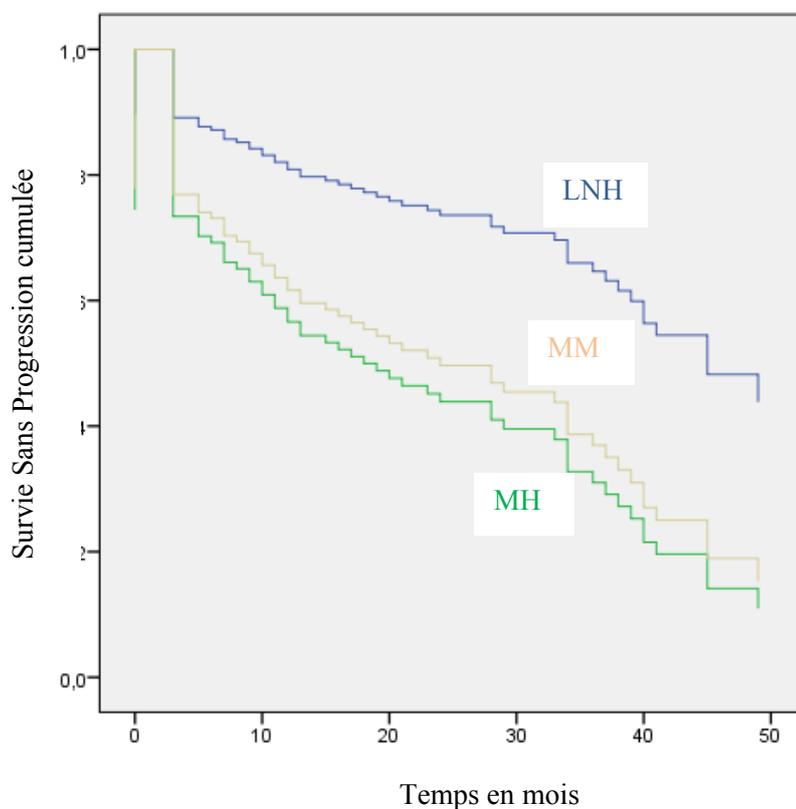


Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression en fonction de la pathologie

DISCUSSION

Cette étude rétrospective multicentrique portant sur 133 patients issus de 3 centres en échec de première mobilisation n'a pas retrouvé d'amélioration de la PFS entre avant et après 2010 (objectif principal). Cependant, elle a permis de décrire les pratiques de seconde tentative de mobilisation entre avant et après 2010. Nous discuterons ces résultats par rapport aux données de la littérature

Pratiques de première et de secondes mobilisations

D'une part, elle a permis d'évaluer nos pratiques en termes de mobilisation et de remobilisation. Pour la majorité des patients, la 1^{ère} mobilisation a été réalisée par chimiothérapie et G-CSF. Ces résultats sont conformes aux pratiques publiées qui reposent sur des travaux ayant mis en évidence l'accentuation de la dégradation du microenvironnement médullaire généré par les chimiothérapies et le G-CSF, via l'activation des polynucléaires neutrophiles et des ostéoclastes et la libération de métalloprotéases.^{31,67} De plus, la supériorité de l'association chimiothérapie/G-CSF par rapport au G-CSF seul a été démontrée.^{39,40} Si la dose de G-CSF est homogène en ce qui concerne les mobilisations en « *steady state* », à 10 µg/kg/j, elle est variable en ce qui concerne les mobilisations par chimiothérapie puis G-CSF, avec la moitié des patients recevant 5 µg/kg/j et l'autre moitié 10 µg/kg/j. Dans les études historiques montrant la faisabilité de collection de cellules souches périphériques par chimiothérapie + G-CSF, le G-CSF était utilisé à la dose de 5 µg/kg/j.^{19,21} L'AMM du lénograstim dans l'indication de mobilisation précise la dose de 150 µg/m², ce qui en pratique équivaut plutôt à environ 5 µg/kg/j de filgrastim. Les 2 techniques de remobilisation les plus utilisées en cas d'échec de 1^{ère} mobilisation sont la mobilisation en « *steady state* » et la mobilisation par cyclophosphamide. Une étude publiée en 2000, menée chez 43 patients avec une hémopathie maligne, a montré que la mobilisation par haute dose de cyclophosphamide augmentait le nombre de CD34 circulantes et diminuait le nombre de cellules B tumorales dans le produit de leukaphérèse par rapport au G-CSF seul.²⁰ Par contre, la mobilisation par cyclophosphamide haute dose (4 g/m²) entraînait une toxicité non négligeable, avec 74% des patients présentant une aplasie fébrile au décours de la chimiothérapie. Concernant spécifiquement les patients avec un myélome, une étude de la Mayo Clinic a rapporté que l'utilisation de cyclophosphamide à la dose de 3 g/m² réduisait le nombre d'aphérèses nécessaires pour obtenir un greffon satisfaisant.⁶⁸ Chez les patients avec un lymphome, la comparaison entre G-CSF seul et cyclophosphamide suivi de G-CSF est en faveur de l'utilisation du cyclophosphamide avec un pourcentage de mobilisation avec greffons suffisants plus élevé (p=0.01).⁶⁹

Le StemCell factor n'a été utilisé que chez très peu de patients (n=4) dans notre étude. Associé au G-CSF, il a démontré son efficacité en termes de mobilisation, tant chez les patients avec un myélome⁵⁵ que chez les patients avec un lymphome déjà lourdement traité.(44% de mobilisations avec au moins 5 10⁶ CD34/kg

contre 17% avec du G-CSF seul).⁷⁰ Cependant, 5 des 102 patients ont présenté des réactions médiées par les mastocytes sévères, ce qui a fait interrompre son développement clinique. Le prélèvement de moelle osseuse n'a également été que peu utilisé (n=7). Ceci semble là encore en adéquation avec la littérature dans laquelle il a été démontré la supériorité des greffons de CSP sur des greffons de moelle osseuse.^{12,14,26,71} De plus, il a également été montré qu'un rattrapage d'échec de mobilisation de CSP par apport d'un greffon supplémentaire de moelle osseuse n'améliorait pas la prise de greffe (pas d'amélioration délai de récupération des PNN et des plaquettes).³³ Enfin, aucun de nos patients n'a reçu de GM-CSF : il a en effet été montré en 2001 que le GM-CSF seul ou en association avec le G-CSF ne permettait pas de mobilisation de meilleure qualité que le G-CSF seul⁷², et ce produit n'est plus disponible sur le marché depuis 2003. Une autre étude a démontré en 2003 qu'associé à une chimiothérapie par ifosfamide et etoposide, le G-CSF était plus efficace que le GM-CSF pour obtenir un greffon suffisamment riche en cellules CD34+.⁷³

Utilisation du plerixafor

Le plerixafor a été utilisé chez 30 patients (4 avant 2010 et 26 après 2010). Ce produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Juillet 2009 et l'avis de la commission de transparence a été rendu en Décembre 2009. L'indication de l'AMM est « en association avec le G-CSF pour 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 », après une ATU nominative de courte durée. Le schéma d'administration dans les études qui ont permis l'obtention de cette AMM était le suivant : mobilisation en « *steady state* » par G-CSF à 10 µg/kg/j et ajout du plerixafor dans la nuit du 4^{ème} au 5^{ème} jour, 6 à 11h avant cytophérèse. Le plerixafor pouvait ensuite être utilisé pendant 2 à 4 jours consécutifs. Dans les 2 études pivots qui ont montré la supériorité de l'association G-CSF et plerixafor sur le G-CSF seul, les patients effectuaient alors leur 1^{ère} mobilisation, sans antécédent d'échec de mobilisation.^{50,58} Ainsi, ces études sont difficilement transposables pour la comparaison avec des patients en échec de mobilisation. Les patients en échec de mobilisation dans ces 2 études étaient éligibles pour un protocole de rattrapage par G-CSF et plerixafor selon les mêmes modalités que décrit précédemment, après une période de repos d'au moins 7 jours.⁶³ 62 patients (10 patients qui avaient reçu du plerixafor à la 1^{ère} mobilisation et 52 patients qui avaient reçu du G-CSF seul) furent inclus dans le protocole de rattrapage. 40% des patients qui avaient déjà reçu du plerixafor et 63% des patients qui avaient d'abord reçu du G-CSF seul (p=0.11) mobilisèrent suffisamment de CD34 lors de la mobilisation de rattrapage (soit > 2 10⁶ CD34/kg). Dans notre étude, les mobilisations réalisées avec adjonction de plerixafor permettaient d'obtenir en moyenne 2.01 10⁶ CD34/kg. Au total 16 sur 36 mobilisations (44%) ont permis de collecter plus de 2 10⁶ CD34/kg. Le plerixafor a permis de collecter plus de 2 10⁶ CD34/kg chez 5 des 9 patients (56%) chez qui il a été utilisé pour la 2^{ème} mobilisation. Même si les modalités d'utilisation du plerixafor dans notre étude sont plus variées (pas seulement pour une 2^{ème} mobilisation, parfois après mobilisation par chimiothérapie ou endoxan et G-CSF), nos résultats semblent ainsi en adéquation avec l'étude présentée par

Micallef et al.⁶³ Par contre, 2 études d'utilisation « compassionnelle » du plerixafor, chez des patients suivis pour lymphome ou myélome, ont montré de meilleurs résultats : l'étude d'ATU américaine sur 115 patients, essentiellement inclus après l'échec d'une 1^{ère} mobilisation retrouve 60.3% des patients avec un LNH, 71.4% des patients avec un myélome et 76.5% des patients avec une maladie de Hodgkin obtiennent plus de $2 \cdot 10^6$ CD34/kg après une mobilisation par G-CSF et plerixafor.⁶¹ L'étude espagnole dans laquelle les patients étaient inclus après échec d'1 à 3 mobilisations (par chimiothérapie et G-CSF, en « *steady state* », ou encore pour quelque rares cas par SCF et G-CSF), montre que 75% des patients obtiennent plus de $2 \cdot 10^6$ CD34/kg, avec une moyenne de $3 \cdot 10^6$ CD34/kg.⁶² Il y a dans ces 2 études une moins grande proportion de patients avec un myélome que dans la nôtre, mais leurs résultats ne sont pas moins bons que ceux des patients avec lymphome.

Facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation

Parmi les facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation décrits dans la littérature, on peut citer l'âge, l'envahissement de la moelle osseuse, le nombre de chimiothérapies antérieures, l'antécédent de radiothérapie, le type d'agents anticancéreux utilisés.^{31,39,40,44,45}

Dans notre population, la moyenne d'âge des patients est similaire à la moyenne d'âge de survenue de la pathologie pour laquelle ils sont traités pathologies. Au moins 35% des patients avec une maladie de Hodgkin présentent un envahissement médullaire dans cette étude, alors que l'envahissement médullaire habituellement est retrouvé chez 20% des patients. Plus de la moitié de nos patients sont en 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Ceci est lié à la grande proportion de myélomes dans notre population (qui sont pour 76% d'entre eux en 1^{ère} ligne de chimiothérapie). Chez nos patients avec une maladie de Hodgkin, 47% d'entre eux ont déjà reçu plus de 2 lignes de chimiothérapie. Chez nos patients avec un LNH, 37% ont déjà reçu 2 lignes de chimiothérapie et 34% plus de 2 lignes. 21% de nos patients ont un antécédent d'irradiation, ce chiffre est attendu dans ce type de population.

Concernant le type d'agents anticancéreux déjà reçus par les patients : seuls 3 patients ont un antécédent de traitement par fludarabine. Parmi ces 3 patients, un seul a reçu du plerixafor pour la 4^{ème} mobilisation, après qu'à 3 reprises il n'a pas atteint le seuil de 10 cellules CD34+ circulantes/mm³. Sous G-CSF et plerixafor, ont été recueillies $0.65 \cdot 10^6$ CD34/kg, ce qui n'a pas permis de réaliser une autogreffe. La fludarabine est un facteur de risque de mauvaise mobilisation bien décrit.⁴⁵ Dans une étude publiée en 2004, avec 38 patients, seuls 16% des patients obtenaient assez de cellules pour une autogreffe à la 1^{ère} mobilisation. Il a plus récemment été montré par l'équipe de Nantes que l'antécédent de traitement par fludarabine expose à un risque d'échec de recueil, y compris avec plerixafor.⁷⁴ Par ailleurs, dans notre étude, 9 patients avec un myélome ont reçu du lénalidomide avant l'inclusion. Le lénalidomide est associé à un recueil plus difficile aboutissant à une quantité de CD34 collectées diminuée, que la mobilisation ait été réalisée en « *steady*

state » ou par chimiothérapie et G-CSF.⁷⁵ Le plerixafor permet par contre de rattraper ces échecs de mobilisation.⁷⁴ Nos résultats vont en ce sens : 4 des nos patients avec antécédent de traitement par lénalidomide ont été remobilisés avec du plerixafor. Les mobilisations avec plerixafor ont permis chez ces 4 patients d'obtenir plus de $2 \cdot 10^6$ CD34/kg (en moyenne $3.5 \cdot 10^6$ CD34/kg collectées avec plerixafor).

Survie globale et sans progression

La seule étude retrouvée dans la littérature qui présente des résultats de survie, sans analyse statistique comparative de groupes de patients est une étude rétrospective monocentrique, qui concerne un groupe de 17 patients (9 avec lymphome et 8 avec myélome) ayant réalisé une 2^{ème} mobilisation par G-CSF et plerixafor, en rattrapage d'une 1^{ère} mobilisation non satisfaisante. 16 des 17 patients purent finalement être autogreffés. La médiane de suivie était de 29 mois pour les myélomes (10 à 45 mois) et de 48.5 mois pour les lymphomes (11 à 58 mois). Les patients avec un myélome avaient une médiane de survie globale de 40 mois et de survie sans progression de 22.5 mois. Ceux avec un myélome avaient une survie de globale de 24 mois et une survie sans progression de 17 mois. 1 patient a rechuté dans la 1^{ère} année après l'autogreffe dans le groupe des myélomes, et 3 patients dans le groupe lymphomes. Dans un groupe contrôle de bons mobilisateurs (10 myélomes et 15 lymphomes), 1 patient avec myélome et 3 patients avec un lymphome ont rechuté dans la 1^{ère} année post-greffe.⁷⁶ Dans notre étude, la médiane de survie globale est de 28 mois et celle de survie sans progression est de 19 mois avec un effectif plus important. Ces résultats sont ainsi assez cohérents avec ceux publiés par Moreb et al.⁷⁶ et ne varie pas avec l'utilisation de plerixafor ou non.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative de survie globale ou de survie sans progression entre les patients inclus traités avant 2010 ou après 2010. Ceci est corrélé au fait qu'il n'existe pas de différence entre le nombre de CD34 obtenues et la proportion de patients pouvant finalement être greffés, avant ou après 2010. Or la greffe est le principal facteur associé à la survie globale et sans progression chez ces patients.^{3,5-7,9-11,15,16,23,24} Elle ressort d'ailleurs comme significativement associée à une meilleure survie globale dans notre cohorte, en analyse univariée et multivariée. Dans notre étude, 72% des patients inclus avant 2010 et 81% des patients inclus après 2010 ont finalement pu obtenir au moins 1 greffon ($> 2 \cdot 10^6$ CD34/kg), et respectivement 78% et 75% des patients ont pu accéder à la greffe. Ceci montre qu'avant même la disponibilité du plerixafor sur le marché, les cliniciens arrivaient à mettre en place des stratégies pour obtenir un greffon satisfaisant et pouvoir ainsi réaliser l'autogreffe. Ces stratégies consistaient principalement en une nouvelle mobilisation par chimiothérapie et G-CSF, en une mobilisation en « *steady state* » ou en la réalisation d'un cyclophosphamide haute dose. Les patients étaient remobilisés une ou plusieurs fois si nécessaire. L'arrivée du plerixafor a finalement peu modifié les pratiques dans nos 3 centres, et il a été utilisé pour les remobilisations de seulement 30 patients. De plus, il n'a été utilisé dès la 2^{ème} mobilisation que pour 9 patients. Cette molécule n'a donc en réalité trouvé qu'une place discrète dans nos pratiques quotidiennes.

Les hypothèses pouvant expliquer la raison de cette faible utilisation du plerixafor sont multiples : l'efficacité des stratégies de remobilisation déjà mises en place dans nos centres, la prudence des cliniciens quant à l'utilisation d'une nouvelle molécule pour lesquels ils disposent de peu de données à long terme, le coût de la molécule et de la procédure associée.

Vers une utilisation différente du Plerixafor, rapport coût-efficacité

Une étude rétrospective sur 96 patients, comparant les remobilisations par G-CSF et plerixafor autres stratégies (G-CSF seul ou combiné au GM-CSF, ou chimiothérapie et G-CSF) n'a pas montré d'efficacité significativement meilleure du plerixafor : 84% des patients remobilisés par G-CSF et plerixafor obtenaient au moins 2×10^6 CD34/kg (en cumulant 1^{ère} mobilisation et remobilisation), contre 79% des patients remobilisés par G-CSF seul ou combiné au GM-CSF et 60% des patients remobilisés par chimiothérapie et G-CSF ($p=0.17$).⁷⁷ Les remobilisations avec plerixafor permettaient par contre à un nombre significativement plus important de patients d'atteindre ce seuil de 2×10^6 CD34/kg en 1 cytophérèse (respectivement 53%, 28% et 20%, $p=0.02$). Après analyse des coûts des différents traitements, procédures et hospitalisations, les auteurs concluaient que la remobilisation par G-CSF et plerixafor était la stratégie la plus efficace, mais que ce bénéfice clinique ne se traduisait pas par un moindre coût, surtout quand le plerixafor devait être administré plusieurs jours.

Une autre étude publiée en 2013 s'est également intéressée au rapport coût-efficacité de 3 stratégies de mobilisation : l'utilisation du plerixafor « sur demande » dès la 1^{ère} mobilisation chez les patients n'atteignant pas un taux de cellules CD34+ circulantes suffisant ($< 10/\text{mm}^3$), l'utilisation la remobilisation par G-CSF et plerixafor si la 1^{ère} mobilisation ne permettait pas de collecter au moins 2×10^6 CD34/kg, la mobilisation ou remobilisation selon une stratégie dite « standard ».⁷⁸ Cette étude montre que le plerixafor permet de mobiliser avec succès 10% de patients supplémentaires, mais qu'il est préférable en termes de coût et de rapport coût-efficacité d'utiliser le plerixafor « sur demande » plutôt que lors d'une mobilisation supplémentaire.

Dans cette même perspective, de nombreuses études se sont intéressées à essayer de proposer un algorithme d'utilisation pré-emptive de la molécule, en fonction du taux de cellules CD34+ circulantes ou du taux de CD34/kg obtenu après une 1^{ère} séance d'aphérèse.⁷⁹⁻⁸⁴ Elles ont toutes montré la faisabilité de ce type de stratégie et son efficacité, y compris chez des patients ayant reçu du lénalidomide.⁸⁰ Le seuil de cellules CD34+ circulantes le plus pertinent pour optimiser cette stratégie reste à définir.

Ces résultats doivent nous faire nous interroger sur la possibilité d'optimiser nos stratégies d'utilisation du plerixafor afin d'améliorer les résultats de nos recueils et d'espérer pouvoir obtenir des greffons satisfaisant en un moins grand nombre de mobilisations et de cytophèreses.

Limites de l'étude

L'absence d'impact significatif de la date d'échec de mobilisation sur la survie globale et sans progression retrouvée par notre étude est peut-être également liée à ses limites méthodologiques. Tout d'abord, son caractère rétrospectif a rendu la collection de certaines informations impossible car non renseignées dans les dossiers et non reconstituables a posteriori. Il existe donc un certain nombre de données manquantes dans notre base de données. D'autre part, le nombre modéré d'événements (décès ou rechute) nécessiterait probablement l'inclusion d'un plus grand nombre de patients pour avoir la puissance suffisante pour mettre en évidence une différence significative. A cet effet, au moment de la rédaction de ce document, nous sommes actuellement en train de recruter les patients de 2 centres supplémentaires : CHU de Bordeaux et de Paris-Cochin. Enfin, du fait de l'inclusion de patients jusqu'au 01/01/2012 (nécessaire pour pouvoir constituer un groupe avec un nombre suffisant de patients « sous l'ère du plerixafor »), certains patients ont un délai de suivi d'un peu moins de 2 ans. Ce court délai de suivi ne permet pas d'assister à suffisamment d'événements pour les analyses statistiques. Ainsi, il sera intéressant de réaliser dans quelques temps une mise à jour des données de progression et de survie afin de voir s'il existe un impact à plus long terme des différents paramètres étudiés.

Une actualisation des données à plus long terme permettra peut-être également de s'intéresser à la question de l'impact du plerixafor sur le risque de survenue de syndromes myélodysplasiques chez les patients mobilisateurs. Il a été montré que les patients mauvais mobilisateurs avaient un risque accru de développer secondairement un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë.^{36,37} Une 1^{ère} étude sur 3077 patients autogreffés pour myélome a montré que le risque de survenue de myélodysplasie secondaire est lié à un nombre bas de CD34 collectées. Une 2^{ème} étude sur 526 patients autogreffés pour lymphome, que la nécessité de plus de 5 aphérèses pour collecter un greffon était associée à risque augmenté de myélodysplasie secondaire.

La constitution de notre cohorte représente donc une opportunité pour le suivi à long terme des patients mauvais mobilisateurs.

CONCLUSION

Cette étude a permis de décrire les différentes stratégies utilisées pour recueillir une quantité de cellules CD34+ permettant de réaliser une autogreffe de CSP chez les patients après un 1^{er} échec de mobilisation. On constate que nos stratégies n'ont été que peu influencées par l'arrivée sur le marché du plerixafor en 2010. Elles permettent de toute façon d'amener 77% de ces patients à la greffe, sans différence entre avant et après 2010. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie globale ou sans progression entre les patients ayant présenté un 1^{er} échec de mobilisation avant ou après 2010, ceci étant lié à l'absence de différence de proportion de patients ayant finalement pu être autogreffés. Le seul élément ayant un impact sur la survie globale est ainsi la réalisation de l'autogreffe et le seul élément ayant un impact sur la survie sans progression est la pathologie initiale, avec moins de rechute chez les patients traités pour un LNH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*;46(4):485-501.
2. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*;45(2):219-234.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
4. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(26):2495-2502.
5. Palumbo A, Cavallo F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma? *Blood*;120(24):4692-4698.
6. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control*;18(4):246-257.
7. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-1545.
8. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
9. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*;116(12):2040-2045.
10. Gisselbrecht C. Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*;2012:410-416.
11. Laport GG. Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*;2012:417-425.
12. Rio B, Marjanovic Z, Belhocine R, et al. [Difference in costs of autologous transplantation of peripheral and bone marrow hematopoietic stem cells. A retrospective analysis over 1 year of transplantation in lymphoma, Hodgkin's disease and myeloma in a Center]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147(5):313-319.
13. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood*. 1996;87(1):1-13.
14. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*. 1996;347(8998):353-357.
15. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6101-6108.
16. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, 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*. 2005;105(7):2677-2684.
17. Chaudhary L, Kharfan-Dabaja MA, Hari P, Hamadani M. Is hematopoietic cell transplantation still a valid option for mantle cell lymphoma in first remission in the chemoimmunotherapy-era? *Bone Marrow Transplant*.
18. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2005;19(6):945-952.
19. Engelhardt M, Winkler J, Waller C, Lange W, Mertelsmann R, Henschler R. Blood progenitor cell (BPC) mobilization studied in multiple myeloma, solid tumor and non-Hodgkin's lymphoma patients after combination chemotherapy and G-CSF. *Bone marrow transplantation*. 1997;19(6):529-537.
20. Meldgaard Knudsen L, Jensen L, Gaarsdal E, Nikolaisen K, Johnsen HE. A comparative study of sequential priming and mobilisation of progenitor cells with rhG-CSF alone and high-dose cyclophosphamide plus rhG-CSF. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(7):717-722.

21. Copelan EA, Ceselski SK, Ezzone SA, et al. Mobilization of peripheral-blood progenitor cells with high-dose etoposide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with breast cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(2):759-765.
22. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-1054.
23. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-2071.
24. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2004;124(5):645-652.
25. Bijou F, Ivanovic Z, Boiron JM, Nicolini F. [Hematopoietic stem cells mobilization: state of the art in 2011 and perspectives]. *Transfus Clin Biol*;18(5-6):503-515.
26. Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(8):600-607.
27. Schots R, Van Riet I, Damiaens S, et al. The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be collected by apheresis. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(4):509-515.
28. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2547-2555.
29. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1360-1377.
30. Weaver CH, Hazelton B, Birch R, et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*. 1995;86(10):3961-3969.
31. Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, et al. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:419-437.
32. Sugrue MW, Williams K, Pollock BH, et al. Characterization and outcome of "hard to mobilize" lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2000;39(5-6):509-519.
33. Watts MJ, Ings SJ, Flynn M, Dodds D, Goldstone AH, Linch DC. Remobilization of patients who fail to achieve minimal progenitor thresholds at the first attempt is clinically worthwhile. *Br J Haematol*. 2000;111(1):287-291.
34. Watts MJ, Sullivan AM, Leverett D, et al. Back-up bone marrow is frequently ineffective in patients with poor peripheral-blood stem-cell mobilization. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1554-1560.
35. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23 Suppl 2:S29-33.
36. Barlogie B, Tricot G, Haessler J, et al. Cytogenetically defined myelodysplasia after melphalan-based autotransplantation for multiple myeloma linked to poor hematopoietic stem-cell mobilization: the Arkansas experience in more than 3,000 patients treated since 1989. *Blood*. 2008;111(1):94-100.
37. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3604-3610.
38. Bolwell BJ, Pohlman B, Rybicki L, et al. Patients mobilizing large numbers of CD34+ cells ('super mobilizers') have improved survival in autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(5):437-441.
39. Chabannon C, Le Corroller AG, Viret F, et al. Cost-effectiveness of repeated aphereses in poor mobilizers undergoing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2003;17(4):811-813.
40. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (>= 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol*. 2003;120(3):413-423.
41. Benboubker L, Watier H, Carion A, et al. Association between the SDF1-3'A allele and high levels of CD34(+) progenitor cells mobilized into peripheral blood in humans. *Br J Haematol*. 2001;113(1):247-250.
42. Peled A, Petit I, Kollet O, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science*. 1999;283(5403):845-848.

43. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*;16(4):490-499.
44. Auner HW, Mazzaella L, Cook L, et al. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(3):364-367.
45. Tournilhac O, Cazin B, Lepretre S, et al. Impact of frontline fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004;103(1):363-365.
46. Boeve S, Strupeck J, Creech S, Stiff PJ. Analysis of remobilization success in patients undergoing autologous stem cell transplants who fail an initial mobilization: risk factors, cytokine use and cost. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(10):997-1003.
47. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*. 1997;89(7):2233-2258.
48. Fruehauf S, Seggewiss R. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem cell mobilization and strategies for improvement [corrected]. *Br J Haematol*. 2003;122(3):360-375.
49. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045-1056.
50. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, 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*. 2009;27(28):4767-4773.
51. Hubel K, Fresen MM, Apperley JF, et al. European data on stem cell mobilization with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients. A subgroup analysis of the European Consortium of stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*;47(8):1046-1050.
52. De Clercq E. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol*. 2009;77(11):1655-1664.
53. DiPersio JF, Uy GL, Yasothan U, Kirkpatrick P. Plerixafor. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(2):105-106.
54. Mohty M, Duarte RF, Croockewit S, Hubel K, Kvalheim G, Russell N. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2011;25(1):1-6.
55. Facon T, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Stem cell factor in combination with filgrastim after chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell yield and reduces apheresis requirements in multiple myeloma patients: a randomized, controlled trial. *Blood*. 1999;94(4):1218-1225.
56. Christopher MJ, Liu F, Hilton MJ, Long F, Link DC. Suppression of CXCL12 production by bone marrow osteoblasts is a common and critical pathway for cytokine-induced mobilization. *Blood*. 2009;114(7):1331-1339.
57. Winkler IG, Pettit AR, Raggatt LJ, et al. Hematopoietic stem cell mobilizing agents G-CSF, cyclophosphamide or AMD3100 have distinct mechanisms of action on bone marrow HSC niches and bone formation. *Leukemia*;26(7):1594-1601.
58. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, 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*. 2009;113(23):5720-5726.
59. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106(5):1867-1874.
60. Shaughnessy P, Uberti J, Devine S, et al. Plerixafor and G-CSF for autologous stem cell mobilization in patients with NHL, Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: results from the expanded access program. *Bone Marrow Transplant*;48(6):777-781.
61. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, 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*. 2008;41(4):331-338.
62. Duarte RF, Shaw BE, Marin P, 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*;46(1):52-58.
63. Micallef IN, Stiff PJ, DiPersio JF, et al. Successful stem cell remobilization using plerixafor (mozobil) plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with non-hodgkin lymphoma: results from the plerixafor NHL phase 3 study rescue protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1578-1586.

64. 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*;45(1):63-68.
65. Varmavuo V, Mantymaa P, Nousiainen T, Valonen P, Kuittinen T, Jantunen E. Blood graft composition after plerixafor injection in patients with NHL. *Eur J Haematol*;89(2):128-135.
66. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, 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*;45(1):39-47.
67. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B, Winkler IG, Simmons PJ. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol*. 2002;30(5):440-449.
68. Dingli D, Nowakowski GS, Dispenzieri A, et al. Cyclophosphamide mobilization does not improve outcome in patients receiving stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;6(5):384-388.
69. Milone G, Leotta S, Indelicato F, et al. G-CSF alone vs cyclophosphamide plus G-CSF in PBPC mobilization of patients with lymphoma: results depend on degree of previous pretreatment. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(9):747-754.
70. Stiff P, Gingrich R, Luger S, et al. A randomized phase 2 study of PBPC mobilization by stem cell factor and filgrastim in heavily pretreated patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(5):471-481.
71. Vellenga E, van Agthoven M, Croockewit AJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *British journal of haematology*. 2001;114(2):319-326.
72. Weaver CH, Schulman KA, Buckner CD. Mobilization of peripheral blood stem cells following myelosuppressive chemotherapy: a randomized comparison of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim. *Bone marrow transplantation*. 2001;27 Suppl 2:S23-29.
73. Nowrousian MR, Waschke S, Bojko P, et al. Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i29-36.
74. Malard F, Kroger N, Gabriel IH, et al. Plerixafor for autologous peripheral blood stem cell mobilization in patients previously treated with fludarabine or lenalidomide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(2):314-317.
75. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, 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*. 2007;21(9):2035-2042.
76. Moreb JS, Salmasinia D, Hsu J, Hou W, Cline C, Rosenau E. Long-Term Outcome after Autologous Stem Cell Transplantation with Adequate Peripheral Blood Stem Cell Mobilization Using Plerixafor and G-CSF in Poor Mobilizer Lymphoma and Myeloma Patients. *Adv Hematol*. 2011;2011:517561.
77. Perkins JB, Shapiro JF, Bookout RN, et al. Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes. *Am J Hematol*. 2012;87(7):673-677.
78. Ales T, Veronika V, Zdenek K, Daniel L. Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies including plerixafor in multiple myeloma and lymphoma patients. *J Clin Apher*.
79. Chen AI, Bains T, Murray S, et al. Clinical experience with a simple algorithm for plerixafor utilization in autologous stem cell mobilization. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(12):1526-1529.
80. Costa LJ, Abbas J, Hogan KR, et al. Growth factor plus preemptive ('just-in-time') plerixafor successfully mobilizes hematopoietic stem cells in multiple myeloma patients despite prior lenalidomide exposure. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(11):1403-1408.
81. Costa LJ, Alexander ET, Hogan KR, Schaub C, Fouts TV, Stuart RK. Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(1):64-69.
82. Gopal AK, Karami M, Mayor J, et al. The effective use of plerixafor as a real-time rescue strategy for patients poorly mobilizing autologous CD34(+) cells. *Journal of clinical apheresis*. 2012;27(2):81-87.
83. Horwitz ME, Chute JP, Gasparetto C, et al. Preemptive dosing of plerixafor given to poor stem cell mobilizers on day 5 of G-CSF administration. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(8):1051-1055.

84. Maziarz RT, Nademanee AP, Micallef IN, et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor improves the mobilization of hematopoietic stem cells in patients with non-Hodgkin lymphoma and low circulating peripheral blood CD34+ cells. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(4):670-675.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre d'information aux patients

PLEASUR

ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE INTERREGIONALE DU DEVENIR DES PATIENTS PRESENTANT UN ECHEC DE MOBILISATION DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES

NOTICE D'INFORMATION – RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Responsable de l'étude : Dr Emmanuel GYAN
ASSOCIATION TOURS AUTOGREFFE
SERVICE d'Hématologie et thérapie cellulaire – CHU de Tours
2 BOULEVARD TONNELLE 37044 TOURS CEDEX

Document à remettre au patient
1 exemplaire doit être conservé dans le dossier médical
1 exemplaire doit être conserve dans le classeur du protocole

Madame, Monsieur,

Au cours du traitement de votre maladie, votre médecin vous a proposé de recueillir dans votre sang des cellules souches périphériques en vue de la réalisation d'une autogreffe. La première tentative de recueil a rencontré une difficulté, appelée « échec de mobilisation ». Votre médecin vous a ensuite proposé des solutions alternatives.

L'association « Tours Autogreffe », qui a pour objet la recherche en hématologie, effectue une étude sur les patients qui ont connu une difficulté de mobilisation de cellules souches périphériques, afin de connaître les solutions qui leur ont été proposées, et leur devenir après cet incident.

Quels sont les paramètres qui seront étudiés au cours de cette étude ?

Au cours de cette étude, les données concernant votre maladie, son stade, le type de traitement reçu, et l'efficacité du traitement seront collectées. En outre, une attention particulière sera accordée à la tentative de mobilisation qui vous a été proposée, les éventuelles tentatives supplémentaires, les conditions de leur réalisation, ainsi que leur efficacité. Des données relatives à l'autogreffe qui a éventuellement été réalisée au décours de ces tentatives, ainsi que celles concernant votre suivi médical et la surveillance de votre maladie seront recueillies. Aucun examen de vos caractéristiques génétiques ne sera réalisé.

Quelles seront les contraintes et les risques pour le patient ?

Aucune visite supplémentaire, aucun prélèvement sanguin, ni aucune procédure médicale dédiés à cette étude ne vous seront proposés. Vous ne serez pas dédommagé pour cette étude.

Dans quelles conditions les données seront-elles recueillies ?

Cette étude s'effectue dans 5 centres hospitalo-universitaires en France : Bordeaux, Poitiers, Paris (Hôpital Cochin), Angers, et Tours, en collaboration entre les services cliniques et les centres de l'Etablissement Français du Sang responsables des collectes de cellules souches périphériques. La coordination du projet est assurée par Tours, qui mandatera des professionnels pour recueillir les données dans votre dossier médical dans le respect de la confidentialité.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats dans le respect de la confidentialité et du secret médical. Sauf opposition de votre part, un fichier informatique de données vous concernant va être constitué. Les données seront identifiées par les initiales du nom et du prénom, et un numéro d'enregistrement.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge.

Quelles sont les obligations réglementaires de l'organisateur de l'étude ?

L'organisateur de l'étude a l'obligation de déclarer ce projet à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés), et de réaliser cette étude dans le respect de la confidentialité. En particulier, votre nom ou vos coordonnées personnelles ne seront pas divulguées ou communiquées à des tiers.

Quels sont les droits du patient vis-à-vis de cette recherche ?

Vous pouvez vous opposer à la participation à cette recherche. En outre, conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition auprès de votre médecin hématologue. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche.

L'autorisation de la CNIL et les droits des patients sont attachés à la loi Informatique et Libertés.

Date information patient :

Nom et prénom du patient :

Opposition exprimée : oui non

Signature :

Annexe 2 : Version imprimable des données recueillies sur le serveur

Inclusion - Données Générales

Initiales (1 pour nom, 1 pour prénom)	
Date de naissance (mm/aaaa)	
Sexe	<input type="checkbox"/> M - <input type="checkbox"/> F
Centre	
Taille (cm)	
Poids (kg)	
Commentaire	

Inclusion – Maladie

Pathologie	(1) <input type="checkbox"/> : Myélome (2) <input type="checkbox"/> : Burkitt (3) <input type="checkbox"/> : B de haut grade (4) <input type="checkbox"/> : Folliculaire (5) <input type="checkbox"/> : Manteau (6) <input type="checkbox"/> : Lymphome T (7) <input type="checkbox"/> : Autre
Si autre, préciser	
Précisions sur la pathologie (Ex : nature pic (IgG lambda...), Richter, grade anapath, sous-type histo...)	
Stade (lymphome)- ISS (myélome, recalculer ISS qd rendu Salmon et Durie)	
Pour les lymphomes : IPI ou MIPI	
Date du diagnostic (mm/aaaa)	
Envahissement médullaire	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non (3) <input type="checkbox"/> : non recherché (4) <input type="checkbox"/> : non applicable (myélome)

Inclusion – 1^{ère} ligne de traitement

Date de début de traitement (jj/mm/aaaa)	
Traitement 1 ^{ère} ligne	(1) <input type="checkbox"/> : R CHOP (2) <input type="checkbox"/> : VD (3) <input type="checkbox"/> : VTD (4) <input type="checkbox"/> : B de HAUT GRADE (5) <input type="checkbox"/> : ABVD (6) <input type="checkbox"/> : VABEM (7) <input type="checkbox"/> : MINE (8) <input type="checkbox"/> : R ESAP (9) <input type="checkbox"/> : BURKITT (10) <input type="checkbox"/> : CHOP (11) <input type="checkbox"/> : ESAP (12) <input type="checkbox"/> : MINI CHOP (13) <input type="checkbox"/> : Autre
Si autre, préciser	
Nombre de cycles	
Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
Rechute après la 1 ^{ère} ligne ?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
Commentaire (dont date rechute)	

Inclusion – 2^{ème} ligne de traitement

Date de début de traitement (jj/mm/aaaa)	
Traitement 1 ^{ère} ligne	(1) <input type="checkbox"/> : R CHOP (2) <input type="checkbox"/> : VD (3) <input type="checkbox"/> : VTD (4) <input type="checkbox"/> : B de HAUT GRADE (5) <input type="checkbox"/> : ABVD (6) <input type="checkbox"/> : VABEM (7) <input type="checkbox"/> : MINE (8) <input type="checkbox"/> : R ESAP (9) <input type="checkbox"/> : BURKITT (10) <input type="checkbox"/> : CHOP (11) <input type="checkbox"/> : ESAP (12) <input type="checkbox"/> : MINI CHOP (13) <input type="checkbox"/> : Autre
Si autre, préciser	
Nombre de cycles	
Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
Rechute après la 2 ^{ème} ligne ?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
Commentaire (dont date rechute)	

Idem jusqu'à x^{ème} ligne

Mobilisations- 1^{ère} mobilisation

0. Nb de greffons demandés	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
1. Evaluation au recueil	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu	
2. Evaluation médullaire au recueil	(1) <input type="checkbox"/> : envahie (2) <input type="checkbox"/> : non envahie (3) <input type="checkbox"/> : non applicable (4) <input type="checkbox"/> : non fait	
3. Date de début de mobilisation (jj/mm/aaaa)		
4. Type de mobilisation (Rq : PBMC = CSP / A opposer à Moelle)	(1) <input type="checkbox"/> : Chimio + PBMC (2) <input type="checkbox"/> : Endoxan + PBMC (3) <input type="checkbox"/> : Steady + PBMC (4) <input type="checkbox"/> : Stem cell + PBMC (5) <input type="checkbox"/> : Moelle (6) <input type="checkbox"/> : Autre	
5. Si chimio, préciser		
6. Type de G-CSF	(1) <input type="checkbox"/> : Granocyte (2) <input type="checkbox"/> : Neupogen (3) <input type="checkbox"/> : Neulasta (4) <input type="checkbox"/> : Autre	
7. Si autre, préciser		
8. Date de début de G-CSF (jj/mm/aaaa)		
9. Dose de G-CSF	(1) <input type="checkbox"/> : 5 gamma	(2) <input type="checkbox"/> : 10 gamma
10. Plerixafor?	(1) <input type="checkbox"/> : oui	(2) <input type="checkbox"/> : non
11. Date de début de Plerixafor (jj/mm/aaaa)		
12. Commentaire (dont n° de la chimio : ex = VTD n°2)		
13. Nombre de cytophèreses	<input type="checkbox"/> : 0 <input type="checkbox"/> : 1 <input type="checkbox"/> : 2 <input type="checkbox"/> : 3 <input type="checkbox"/> : 4	
14. Date de tentative de la première cytophèrese		
15. NFS PATIENT		
16. Blancs totaux (G/L)		
17. Pourcentage de PNN		
18. Pourcentage de lymphocytes		
19. Pourcentage de myélémie		
20. Hémoglobine (g/L)		
21. Plaquettes (G/L)		
22. Pourcentage de CD34		
23. Valeur absolue des CD34 (G/L)		
24. RECUEIL		
25. Volume des poches		
26. Blancs totaux des poches (G/L)		
27. CD34, millions/kg		
28. Poids du patient le jour de la cytophèrese (Kg)		
29. CFU GM POUR 10 ⁶ cellules plantées		
30. CFU GM 10 ⁴ /Kg		
31. Commentaire		

Mobilisations- 2^{ème} mobilisation

1. Evaluation au recueil	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
2. Evaluation médullaire au recueil	(1) <input type="checkbox"/> : envahie (2) <input type="checkbox"/> : non envahie (3) <input type="checkbox"/> : non applicable (4) <input type="checkbox"/> : non fait
3. Date de début de mobilisation (jj/mm/aaaa)	
4. Type de mobilisation (Rq : PBMC = CSP / A opposer à Moelle)	(1) <input type="checkbox"/> : Chimio + PBMC (2) <input type="checkbox"/> : Endoxan + PBMC (3) <input type="checkbox"/> : Steady + PBMC (4) <input type="checkbox"/> : Stem cell + PBMC (5) <input type="checkbox"/> : Moelle (6) <input type="checkbox"/> : Autre
5. Si chimio, préciser	
6. Type de G-CSF	(1) <input type="checkbox"/> : Granocyte (2) <input type="checkbox"/> : Neupogen (3) <input type="checkbox"/> : Neulasta (4) <input type="checkbox"/> : Autre
7. Si autre, préciser	
8. Date de début de G-CSF (jj/mm/aaaa)	
9. Dose de G-CSF	(1) <input type="checkbox"/> : 5 gamma (2) <input type="checkbox"/> : 10 gamma
10. Plerixafor?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
11. Date de début de Plerixafor (jj/mm/aaaa)	
12. Commentaire	
13. Nombre de cytophèreses	<input type="checkbox"/> : 0 <input type="checkbox"/> : 1 <input type="checkbox"/> : 2 <input type="checkbox"/> : 3 <input type="checkbox"/> : 4
14. Date de tentative de la première cytophèrese	
15. NFS PATIENT	
16. Blancs totaux (G/L)	
17. Pourcentage de PNN	
18. Pourcentage de lymphocytes	
19. Pourcentage de myélémie	
20. Hémoglobine (g/L)	
21. Plaquettes (G/L)	
22. Pourcentage de CD34	
23. Valeur absolue des CD34 (G/L)	
24. RECUEIL	
25. Volume des poches	
26. Blancs totaux des poches (G/L)	
27. CD34, millions/kg	
28. Poids du patient le jour de la cytophèrese (Kg)	
29. CFU GM POUR 10 ⁶ cellules plantées	
30. CFU GM 10 ⁴ /Kg	
31. Commentaire	

Idem jusqu'à xème mobilisation

Greffes – 1^{ère} greffe

0. Indication de la greffe	(1) <input type="checkbox"/> : première ligne (2) <input type="checkbox"/> : réfractaire (3) <input type="checkbox"/> : rechute (4) <input type="checkbox"/> : autre
1. Evaluation à la greffe	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression
2. Evaluation médullaire	(1) <input type="checkbox"/> : envahie (2) <input type="checkbox"/> : non envahie (3) <input type="checkbox"/> : non applicable
3. Date de la greffe (jj/mm/aaaa)	
4. Poids à la greffe	
5. Durée hospitalisation (Jours)	
6. NFS jour d'entrée	
7. Blancs totaux (G/L)	
8. Pourcentage de PNN	
9. Pourcentage de lymphocytes	
10. Hémoglobine (g/L)	
11. Plaquettes (G/L)	
12. Conditionnement	(1) <input type="checkbox"/> : BEAM (2) <input type="checkbox"/> : Z BEAM (3) <input type="checkbox"/> : R BEAM (4) <input type="checkbox"/> : Melphalan 100 (5) <input type="checkbox"/> : Melphalan 200 (6) <input type="checkbox"/> : Autre
13. Si autre, préciser	
14. Date du J1 du conditionnement (jj/mm/aaaa)	
15. CD34 injectées (10 ⁶ /Kg)	
16. G-CSF	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
17. Type de G-CSF ((1) <input type="checkbox"/> : Granocyte (2) <input type="checkbox"/> : Neupogen (3) <input type="checkbox"/> : Neulasta (4) <input type="checkbox"/> : Autre
18. Date de début de G-CSF (jj/mm/aaaa)	
19. Nombre de jours de G-CSF	
20. Nombre de jours de GB<1G/L	
21. Date des PNN >0.5 G/L (jj/mm/aaaa)	
22. Nombre de jours de GB<0.5G/L	
23. Nombre de jours avec Hb <90g/L	
24. Date plaquettes >20G/L (jj/mm/aaaa)	
25. Date plaquettes >50G/L (jj/mm/aaaa)	
26. Nombre de jours plaquettes <20G/L	
27. Nombre de jours plaquettes <50G/L	
28. Nombre de CGR transfusés	
29. Nombre de concentrés plaquettaires transfusés	
30. Valeur absolue des lymphocytes à J15 (G/L)	
31. Nombre de jours de fièvre >38.5°	
32. Infection?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
33. Si oui, type d'infection (Préciser le site et le germe)	
34. Séjour en réanimation?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
35. Commentaire	
36. Réponse post greffe	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP

	(5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
37. Date d'évaluation de la réponse post greffe	
38. Rechute après la première greffe?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
39. Date de la rechute (jj/mm/aaaa)	
45. Commentaire	
46. Dépendance transfusionnelle au delà du premier mois?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
47. Si oui, jusque quand? (jj/mm/aaaa)	

Idem si 2^{ème} greffe

NUMERATIONS POST GREFFE 1 (Rep) - NUMERATION M1

1. Date de l'hémogramme M1 (jj/mm/aaaa)	
2. Blancs totaux (G/L)	
3. Pourcentage de PNN	
4. Pourcentage de lymphocytes	
5. Hémoglobine (g/L)	
6. Plaquettes (G/L)	
7. Commentaire	

NUMERATIONS POST GREFFE 1 (Rep) - NUMERATION M3

1. Date de l'hémogramme M3 (jj/mm/aaaa)	
2. Blancs totaux (G/L)	
3. Pourcentage de PNN	
4. Pourcentage de lymphocytes	
5. Hémoglobine (g/L)	
6. Plaquettes (G/L)	
7. Commentaire	

NUMERATIONS POST GREFFE 1 (Rep) - NUMERATION M6

1. Date de l'hémogramme M6 (jj/mm/aaaa)	
2. Blancs totaux (G/L)	
3. Pourcentage de PNN	
4. Pourcentage de lymphocytes	
5. Hémoglobine (g/L)	
6. Plaquettes (G/L)	
7. Commentaire	

NUMERATIONS POST GREFFE 1 (Rep) - NUMERATION M12

1. Date de l'hémogramme M12 (jj/mm/aaaa)	
2. Blancs totaux (G/L)	
3. Pourcentage de PNN	
4. Pourcentage de lymphocytes	
5. Hémoglobine (g/L)	
6. Plaquettes (G/L)	
7. Commentaire	

Idem si 2^{ème} greffe

TRAITEMENTS POST GREFFE 1 (Rep) - CONSOLIDATION

1. Date de consolidation (jj/mm/aaaa)	
2. Type de consolidation	(1) <input type="checkbox"/> : VD (2) <input type="checkbox"/> : VTD (3) <input type="checkbox"/> : VRD (4) <input type="checkbox"/> : Rituximab (5) <input type="checkbox"/> : Autre
3. Si autre, préciser	
4. Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
5. Commentaire	

TRAITEMENTS POST GREFFE 1 (Rep) - ENTRETIEN

1. Date de l'entretien (jj/mm/aaaa)	
2. Type de traitement d'entretien	(1) <input type="checkbox"/> : Revlimid (2) <input type="checkbox"/> : Autre
3. Si autre, préciser	
4. Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu

TRAITEMENTS POST GREFFE 1 (Rep) - PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT POST GREFFE

1. Date de début du traitement (jj/mm/aaaa)	
2. Traitement 1° ligne	(1) <input type="checkbox"/> : R CHOP (2) <input type="checkbox"/> : VD (3) <input type="checkbox"/> : VTD (4) <input type="checkbox"/> : B de HAUT GRADE (5) <input type="checkbox"/> : ABVD (6) <input type="checkbox"/> : VABEM (7) <input type="checkbox"/> : MINE (8) <input type="checkbox"/> : R ESAP (9) <input type="checkbox"/> : BURKITT (10) <input type="checkbox"/> : CHOP (11) <input type="checkbox"/> : ESAP (12) <input type="checkbox"/> : MINI CHOP (13) <input type="checkbox"/> : Autre
3. Si autre, préciser	
4. Nombre de cycles	
5. Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
6. Rechute après la première ligne ?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
7. Commentaire	

TRAITEMENTS POST GREFFE 1 (Rep) - DEUXIEME LIGNE DE TRAITEMENT POST GREFFE

1. Date de début du traitement (jj/mm/aaaa)	
2. Traitement 2° ligne	(1) <input type="checkbox"/> : R CHOP (2) <input type="checkbox"/> : VD (3) <input type="checkbox"/> : VTD (4) <input type="checkbox"/> : B de HAUT GRADE (5) <input type="checkbox"/> : ABVD (6) <input type="checkbox"/> : VABEM (7) <input type="checkbox"/> : MINE (8) <input type="checkbox"/> : R ESAP (9) <input type="checkbox"/> : BURKITT (10) <input type="checkbox"/> : CHOP (11) <input type="checkbox"/> : ESAP (12) <input type="checkbox"/> : MINI CHOP (13) <input type="checkbox"/> : Autre
3. Si autre, préciser	
4. Nombre de cycles	
5. Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
6. Rechute après la première ligne ?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
7. Commentaire	

Idem jusqu'à xème ligne

Dates utiles

1. Date de diagnostic (jj/mm/aaaa)	
2. Date de la première rechute (jj/mm/aaaa)	
3. Informations sur la première rechute - Reprendre comme inclusion maladie : Précisions, Stade ou ISS, IPI-MIPI	Précisions : Stade ou ISS : IPI-MIPI
4. Date de la deuxième rechute (jj/mm/aaaa)	
5. Informations sur la deuxième rechute	Précisions : Stade ou ISS : IPI-MIPI
6. Date de la troisième rechute (jj/mm/aaaa)	
7. Informations sur la troisième rechute	Précisions : Stade ou ISS : IPI-MIPI
8. Date de la quatrième rechute (jj/mm/aaaa)	
9. Informations sur la quatrième rechute	Précisions : Stade ou ISS : IPI-MIPI
10. Date de la cinquième rechute (jj/mm/aaaa)	
11. Informations sur la cinquième rechute	Précisions : Stade ou ISS : IPI-MIPI
13. Patient décédé?	(1) <input type="checkbox"/> : oui (2) <input type="checkbox"/> : non
14. Date de décès (jj/mm/aaaa)	
15. Si décédé, cause du décès	(1) <input type="checkbox"/> : Hémopathie (2) <input type="checkbox"/> : Infection (3) <input type="checkbox"/> : Autre en rapport avec l'hémopathie (4) <input type="checkbox"/> : Autre sans rapport avec l'hémopathie (5) <input type="checkbox"/> : Non renseigné
16. Date des dernières nouvelles (jj/mm/aaaa)	
16b. Etat aux dernières nouvelles	<input type="checkbox"/> Toujours en meilleure réponse (pas de retraitement hors conso ou entretien) <input type="checkbox"/> Progression ou Rechute retraitée et en Réponse <input type="checkbox"/> Progression ou Rechute surveillée <input type="checkbox"/> Progression ou Rechute évolutive malgré traitement <input type="checkbox"/> Décédé <input type="checkbox"/> Inconnu
17. Réponse	(1) <input type="checkbox"/> : RC stringente (2) <input type="checkbox"/> : RC (3) <input type="checkbox"/> : TBRP (4) <input type="checkbox"/> : RP (5) <input type="checkbox"/> : Stable (6) <input type="checkbox"/> : Progression (7) <input type="checkbox"/> : Décès (8) <input type="checkbox"/> : Inconnu
18. Commentaire	

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Nom Prénom : Soret Juliette

Nombres de pages, tableaux et figures : 59 pages, 4 tableaux et 7 figures

RESUME

Chez des patients traités pour un myélome ou un lymphome réfractaire ou en rechute, avec une indication d'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe, le recueil d'un greffon de cellules souches périphériques est encore impossible dans 15 à 30% des cas. Des approches alternatives pour la remobilisation, dont l'utilisation depuis 2010, du plerixafor, ont montré leur efficacité en termes de mobilisation. Cependant, aucune donnée n'existe sur le contrôle de la maladie et la survie à long terme, permis par l'obtention d'un greffon. Ainsi cette étude rétrospective multicentrique interrégionale s'est intéressée au devenir des patients ayant présenté un échec de mobilisation entre le 01/01/2007 et le 01/01/2012.

Au total 133 patients, traités pour myélome ou lymphome ont présenté un échec de mobilisation : 65 avant 2010 et 68 après 2010, date à partir de laquelle le plerixafor était disponible. Il n'existe pas de différence significative, ni de survie globale, ni de survie sans progression à 2 ans, entre les patients pris en charge avant ou après 2010 (respectivement 80 et 78%, NS, et 51 et 49%, NS). En analyse multivariée, seule la réalisation ou non de la greffe a un impact significatif sur la survie globale, et seule la nature de la pathologie a un impact significatif sur la survie sans progression.

En conclusion, cette étude ne montre pas d'amélioration significative de survie globale ou sans progression en rapport avec les évolutions de stratégies de remobilisation chez les patients mauvais mobilisateurs. L'évolution de ces stratégies, avec notamment l'arrivée du plerixafor, n'ont pas permis d'augmenter le taux de faisabilité des autogreffes chez ces patients. L'effectif et le court délai de suivi sont les limites principales de cette étude. L'inclusion de 2 centres supplémentaires dans cette étude, actuellement en cours, permettra d'en renforcer la puissance.

MOTS CLES

Autogreffe, Mobilisation de cellules souches hématopoïétiques, plerixafor.

JURY

Président de Jury :

Monsieur le Professeur Philippe Colombat, PU-PH, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Christian Binet, PU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

Monsieur le Professeur Olivier Hérault, PU-PH, Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours

Monsieur le Docteur Emmanuel Gyan, MCU-PU, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHRU Tours

Madame le Docteur Béatrice Hérault, PH, EFS Centre Atlantique, Hôpital Bretonneau

Madame le Docteur Séverine Lissandre, PH, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHRU de Tours

Date de soutenance : 2 Octobre 2013