

# Modalités de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques autologues et objectifs cellulaires en cellules CD34 + : recommandations de la Société francophone de greffe de moëlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Anne Brignier<sup>1</sup>, Virginie Ader<sup>2</sup>, Katia Bellegarde<sup>3</sup>, Christine Giraud<sup>4,5</sup>, Marie-Agnès Guerout-Verite<sup>6</sup>, Fati Hamzy<sup>7</sup>, Thi Ngoc Phuong Huynh<sup>8</sup>, Aurélie Levavasseur<sup>9</sup>, Francisca Nascimento<sup>10</sup>, Yves Rousseau<sup>11</sup>, Laure Vincent<sup>12</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>13</sup>, John De Vos<sup>14</sup>

Reçu le 9 avril 2019

Accepté le 29 août 2019

Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Saint-Louis, aphérèse thérapeutique, 75010 Paris, France
2. Unité Aphérèse, EFS Occitanie, Oncopole Toulouse, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France
3. Centre universitaire de Santé McGill, hôpital Royal Victoria – site Glen, hématologie, 1001, boulevard Décarie, Montréal, Québec, Canada
4. CHU de Poitiers, service d'oncologie hématologie et de thérapie cellulaire, 86021 Poitiers, France
5. Centre de santé et laboratoire de thérapie cellulaire, EFS Nouvelle Aquitaine, 86012 Poitiers, France
6. Unité de thérapie cellulaire, EFS Bretagne, rue Pierre-Jean-Gineste BP, 91614 Rennes cedex, France
7. Hôpital Cheikh Zaid, avenue Allal-El-Fassi, Madinat-Al-Irfane, Hay-Riad, 10000 Rabat, Maroc
8. Institut Jules-Bordet, service d'hématologie, rue Héger-Bordet 1, 1000 Bruxelles, Belgique
9. Unité d'ingénierie cellulaire et unité d'aphérèse, EFS HFNO site de Bois-Guillaume, 609, chemin de la Bretèque, 76230 Bois-Guillaume, France
10. CHU de Réunion site Sud, banque de cellules et tissus, 97410 Saint-Pierre, France
11. Centre universitaire de Santé McGill, département de pharmacie, 1001, boulevard Décarie, Montréal, Québec, Canada
12. CHU de Montpellier, département d'hématologie clinique, 34000 Montpellier, France
13. CHU de Lille, université de Lille, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
14. CHU de Montpellier, université de Montpellier, unité de thérapie cellulaire, 34000 Montpellier, France

## Correspondance :

John De Vos, Hôpital Saint-Éloi, UTC, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France.

[john.devos@inserm.fr](mailto:john.devos@inserm.fr)

A. Brignier, V. Ader, K. Bellegarde, C. Giraud, M-A Guerout-Verite, F. Hamzy, et al.

### Mots clés

Mobilisation  
Cellules souches  
hématopoïétiques  
Autogreffe de cellules  
souches  
Plerixafor

### Keywords

Mobilization  
Hematopoietic stem cells  
Autologous stem cell  
transplantation  
Plerixafor

### Résumé

Les modalités de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de la greffe autologue ont évolué ces dernières années. Dans le cadre des neuvièmes Ateliers d'harmonisation des pratiques en greffe de cellules souches hématopoïétiques de la Société Francophone de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) qui ont eu lieu à Lille en septembre 2018, un groupe de travail s'est réuni dans le but de réaliser un état des lieux des pratiques des centres de la société et des recommandations internationales. Les objectifs de richesse des greffons ont été revus à la hausse. Les modalités de mobilisation, y compris d'utilisation du plerixafor, ont été précisées, dans l'objectif d'atteindre les objectifs de recueil tout en limitant le nombre de cytophères. Les échecs de recueils sont devenus exceptionnels.

### Summary

#### Modalities of mobilization and hematopoietic stem cells objectives in autologous transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

*The modalities of mobilization of hematopoietic stem cells in autologous transplantation have evolved in recent years. The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) organized the 9th hematopoietic stem cell transplantation clinical practices harmonization workshop series in September 2018 in Lille, France, to conduct a review of current practices of the society centers and of international recommendations. The cell dose objectives have been revised. The modalities of mobilization including the use of plerixafor have been specified allowing reaching the objectives of collection while limiting the number of apheresis. Collections failures have become exceptional.*

### Questions posées

Les questions posées sont :

- Quelle dose de cellules CD34 + pour un greffon autologue de CSH ?
- Faut-il évaluer la maladie résiduelle avant recueil ?
- Quelles modalités de dosage de cellules CD34 + ?
- Quelles modalités de mobilisation : post-chimiothérapie, post-chimiothérapie de mobilisation, G-CSF seul ou plerixafor ?

### État actuel de la question

Il existe une littérature abondante sur le sujet des modalités de recueil de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues. Des recommandations européennes et américaines ont été formulées en 2014 sur la base d'une large revue de la littérature [1,2]. Le plerixafor a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé du 17 décembre 2014 [3].

### Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [4]. Les publications identifiées dans Medline, en utilisant les mots clés « *peripheral blood stem cell collection* », « *autologous*

*haematopoietic stem cell mobilisation* », « *efficient collection* », « *plerixafor* », « *poor mobilizer* », ont été analysées. Par ailleurs, un questionnaire en ligne de 20 questions a été élaboré par les auteurs et diffusé à deux reprises à l'ensemble des membres de la SFGM-TC par messagerie électronique, dans 47 centres francophones de greffe. Les membres d'un même centre ont été encouragés à ne répondre qu'une seule fois, au nom du centre. Trente-huit réponses émises de 32 centres ont été reçues et analysées.

### Recommandations de l'atelier

#### Le recueil de CSH dans le parcours de soin du patient

Selon le référentiel *FACT-JACIE for Hematopoietic Cellular Therapy* [5] et les recommandations des ateliers de la SFGM-TC [6], le recueil ne peut être proposé au patient qu'après :

- validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du projet de greffe ;
- information du patient ;
- signature des consentements, qui devraient mentionner la possibilité de détruire le greffon ou de l'utiliser pour des projets de recherche s'il n'y a plus d'indication de greffe ;
- prescription médicale du recueil ;

- bilan sérologique réglementaire (VIH, VHB, VHC, Syphilis, HTLV I/II) dans les 30 jours qui précèdent le recueil [7] ;
- bilan clinique et biologique pré-recueil ;
- évaluation du capital veineux par l'équipe d'aphérèse, et explication de la nécessité de mise en place d'un cathéter central double voie, de bon calibre, si nécessaire (problème d'abord veineux périphérique, ou patient pédiatrique).

Selon la pathologie et la situation clinique du patient, le recueil peut être réalisé à distance de la chimiothérapie avec mobilisation par facteur de croissance hématopoïétique (FCH) seul, au décours d'une chimiothérapie programmée dans le cadre du traitement (chimiothérapie + FCH), ou au décours d'une chimiothérapie de mobilisation (cyclophosphamide + FCH).

Pour les patients traités pour un myélome, plus de 55 % des centres ayant répondu au questionnaire recueillent le greffon par mobilisation sous FCH seul, et les autres après chimiothérapie de mobilisation. La chimiothérapie de mobilisation permet un meilleur rendement de collecte [8] mais au prix d'une toxicité non négligeable (aplasies fébriles notamment) et d'un coût transfusionnel. Le choix entre facteur de croissance seul ou chimiothérapie de mobilisation dépendra de la pratique de chaque centre [1] ou des protocoles dans lesquels les patients sont inclus. Il convient de souligner que l'effet antitumoral supplémentaire du cyclophosphamide de mobilisation n'est plus significatif à l'heure des nouvelles molécules utilisées en induction du myélome.

Par ailleurs, le plerixafor (antagoniste du CXCR4) permet de rattraper les mobilisations insuffisantes par FCH seul. Ce médicament peut être également utilisé en pédiatrie (extension d'AMM obtenue en 2019).

Pour les patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH), il y a un consensus pour recueillir au décours d'une chimiothérapie du traitement de la maladie [1]. Cependant, si le recueil n'a pas pu être réalisé à l'issue des cures de chimiothérapie, et en fonction de l'évolutivité de la maladie, un recueil par FCH seul peut être réalisé.

La description approfondie du management des donneurs et patients, avant, pendant et après le traitement pour mobilisation et de la cytophérèse, sort du cadre de ces recommandations, mais brièvement, il fait principalement intervenir l'utilisation d'anticoagulants, d'anti-agrégants plaquettaires et d'antalgiques. L'administration d'anticoagulant peut revêtir une importance toute particulière s'il s'avère nécessaire de mettre en place une voie centrale.

### **Facteur de croissance hématopoïétique**

Le FCH utilisé est du G-CSF, qui peut être le lénograstim ou le filgrastim, qui a la même efficacité sous sa forme princeps ou de biosimilaire [9]. Le pegfilgrastim n'a pas d'AMM pour la mobilisation des progéniteurs CD34 +, et bien qu'il ait pu être utilisé dans cette indication [10], l'intérêt de son utilisation pour la mobilisation n'est pas établi en raison de la variabilité de la date

de sortie d'aplasie que son usage entraîne, et donc de la difficulté de programmation du recueil.

En situation de mobilisation par G-CSF seul, la posologie minimale recommandée de 10 µg/kg/j devra être respectée. L'injection peut se faire en une ou en deux fois par jour, cette dernière modalité (5 µg/kg matin et soir) permettrait un meilleur rendement de collecte mais est moins pratique [2,11]. En pédiatrie, une dose de 24 µg/kg/j donnée en deux fois par jour est appliquée par certains centres et permet le plus souvent un recueil en une seule cytophérèse, mais avec des effets secondaires plus importants [12]. Dans le cas d'une mobilisation par G-CSF seul, le recueil sera programmé à partir de j5 chez l'adulte, et peut-être avancé à j4 chez l'enfant [13].

En cas de mobilisation par chimiothérapie + G-CSF, la dose indiquée par l'AMM est de 5 µg/kg/j, mais selon la situation clinique de nombreux centres utilisent 10 µg/kg/j [2]. Le G-CSF est à débiter au moins un jour après la fin de la chimiothérapie, à partir de j4 à j8 du début de la chimiothérapie selon les protocoles.

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'usage de G-CSF sont des douleurs osseuses, des céphalées, de la fatigue et des nausées. A l'inverse, anxiété, douleurs thoraciques non cardiaques, myalgies, insomnie, sueurs nocturnes, érythème, vertiges, vomissement et réactions locales à l'injections sont des symptômes plus rares [14]. Ces symptômes sont le plus souvent pris en charge efficacement par un traitement symptomatique, et ne nécessitent que très rarement l'arrêt du G-CSF. Une augmentation de volume de la rate peut être associée à l'injection de G-CSF, et peut, très rarement, s'accompagner d'une rupture spontanée de rate imposant une splénectomie en urgence [15]. Enfin, d'exceptionnelles réactions anaphylactiques à l'injection du G-CSF ont été décrites [16].

### **Faut-il faire une évaluation de la réponse au traitement avant recueil ? Faut-il purger un greffon autologue des cellules tumorales contaminantes ?**

Le questionnaire a montré qu'une majorité de centres réalisaient une évaluation de l'efficacité du traitement avant mobilisation. Pour les LNH, le prélèvement n'est effectué qu'en cas de réponse. Cette évaluation de la maladie permet de confirmer la place de l'autogreffe dans le parcours thérapeutique du patient. Il est recommandé de ne prélever un greffon que lorsque l'indication de greffe est confirmée.

Dans le cas du myélome, l'utilisation répétée du lénalidomide compromet la mobilisation des CSH. Dans ce cas, il est possible de procéder au recueil du greffon à l'issue des cycles comportant du lénalidomide par une mobilisation endoxan + G-CSF, ou bien en intercycle (par exemple à l'issue du troisième cycle de lénalidomide) par une mobilisation G-CSF + plerixafor (suivant l'algorithme de mobilisation détaillé ci-dessous) [8].

D'autre part, une majorité d'études montre qu'une contamination par des cellules tumorales n'a pas d'impact sur l'EFS et l'OS

dans le myélome et les LNH [17]. Ces données suggèrent qu'il n'est pas utile d'évaluer la contamination du greffon par les cellules tumorales en pratique courante. Par ailleurs, il n'y a pas d'indication de purge du greffon ou de sélection des CSH CD34 + en autogreffe [18].

### Modalités de dosage de CD34

La méthode recommandée de dosage des cellules hématopoïétiques CD34 + est la méthode recommandée par l'ISHAGE (*International Society of Hematotherapy and Graft Engineering*, aujourd'hui devenue ISCT, *International Society for Cell Therapy*) [19-21]. Selon le COFRAC et les recommandations de la version 7 de l'accréditation JACIE [5], les laboratoires doivent valider périodiquement leur méthode par des contrôles-qualité internes et externes.

### Objectifs de recueil

L'objectif de recueil correspond au nombre de cellules CD34 + que l'on souhaite obtenir après cytophérèse, avant congélation. Dans la mesure où la perte cellulaire après décongélation peut être significative, chaque centre pourra adapter l'objectif de recueil en fonction de son rendement moyen à la décongélation. Dans le cas où plusieurs aphérèses sont réalisées, le nombre de cellules CD34 + de chaque poche est additionné pour établir la richesse du greffon obtenue. Un objectif de recueil d'au minimum  $3 \times 10^6$  cellules CD34 +/kg est généralement retenu par les centres de la SFGM-TC. Un minimum de  $2 \times 10^6$  cellules CD34 +/kg est admis dans la littérature, tant pour les adultes que pour les patients pédiatriques [2]. Néanmoins, une richesse plus importante du greffon est associée à une sortie d'aplasie plus rapide, notamment en plaquettes [22,23]. C'est pourquoi un objectif optimal  $\geq 5 \times 10^6$  cellules CD34 +/kg est recommandé par l'EBMT [1] et  $\geq 4$  à  $5 \times 10^6$  cellules CD34 +/kg par l'ASBMT [2], mais cet objectif optimal ne devrait cependant pas engendrer de cytophérèse supplémentaire. Il n'existe pas de seuil maximal de dose de cellule CD34 + à réinjecter en situation d'autogreffe. Un dosage du nombre de cellules CD34 + dans la poche doit être réalisé avant congélation.

Selon les situations cliniques, une double intensification peut être planifiée et donc nécessiter d'emblée la collecte d'un double greffon.

En raison de la corrélation entre la contamination du produit d'aphérèse par les granuleux et la viabilité cellulaire à la décongélation [24] et, d'autre part, le risque d'effets secondaires graves à la réinjection de cellules granuleuses mortes à la décongélation [25], il est important de minimiser cette contamination lors du prélèvement.

Le nombre de cytophèreses pour le recueil d'un greffon autologue devrait être compris entre un et deux, et exceptionnellement trois. Les modalités de monitoring du patient et d'utilisation éventuelle du plerixafor (voir ci-dessous) doivent permettre d'atteindre cet objectif.

Tous les centres, sauf un, utilisent le poids réel pour calculer la dose de cellules CD34 +/kg dans le greffon. Différentes études ont montré que l'utilisation du poids idéal adapté à la taille et au sexe du patient permettait de réduire le nombre moyen de cytophèreses chez les patients en surpoids [26], et que le taux de reconstitution (PNN et plaquettes) post-greffe étaient comparables entre les obèses et les non-obèses en faisant le recueil selon le poids idéal ajusté [27].

### Algorithme recueil

Pour déterminer le premier jour du recueil, un monitoring de la NFS est réalisé en post-chimiothérapie par de nombreux centres. C'est le dosage du nombre de cellules progénitrices CD34 + circulantes qui détermine le premier jour du recueil, mais il ne doit pas être réalisé si le taux de leucocytes est inférieur à 1 giga/L. A minima, une NFS et un dosage des CSH périphériques CD34 + sont donc nécessaires pour déterminer le début du recueil.

En cas d'anémie (Hb < 8 g/dL chez l'adulte [28], Hb < 12 g/dL chez l'enfant avant recueil) ou de thrombopénie (plaquettes < 10-20 giga/L [29]), une transfusion pour corriger ces cytopénies doit être réalisée avant l'aphérèse, à la fois pour assurer la sécurité du patient et obtenir une couche leucoplaquettaire stable dans le séparateur de cellules.

La cytophérèse est déclenchée au-dessus d'un taux de cellules CD34 +  $\geq 20/\mu\text{L}$  ou d'une estimation de recueil  $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ . L'efficacité de collection (CE2, « *collection efficiency* »), ou rendement, peut être utilisée pour estimer la richesse de la cytophérèse ou le volume de sang à traiter pour obtenir une richesse cible. Pour chaque aphérèse, le coefficient CE2 peut être calculé en fonction des trois paramètres suivants : la richesse en cellules CD34 + de la poche d'aphérèse (R, exprimé en cellules CD34 +  $\times 10^6$ ), le volume de sang qui a été traité (Vol, exprimé en litres) et la concentration en cellules CD34 + circulantes dans le sang périphérique avant l'aphérèse ( $C^\circ$ , exprimé en cellules CD34 +/ $\mu\text{L}$ ). La formule est la suivante :

$$CE2 = R / (\text{Vol} \times C^\circ)$$

La valeur de CE2 varie notamment en fonction du patient, de la machine d'aphérèse et du centre. Cependant, cette variation est suffisamment limitée pour qu'il soit acceptable d'utiliser ce coefficient pour estimer la richesse de la cytophérèse en fonction de la concentration en cellules CD34 + circulantes dans le sang périphérique. La valeur habituelle de CE2 est environ de 0,5 [30]. Il est recommandé que chaque centre calcule la valeur moyenne de CE2 qui lui est propre. Certains auteurs conseillent l'utilisation du 25<sup>e</sup> percentile (0,4 dans l'exemple du centre auteur de la publication [30]) qui est une valeur plus prudente afin de minimiser le risque de surestimation de la richesse de l'aphérèse à venir. L'utilisation du coefficient CE2 permet donc :

- d'estimer la richesse R d'un greffon qui sera obtenue par traitement d'un volume sanguin donné Vol :  $R = CE2 \times C^\circ \times \text{Vol}$  ;

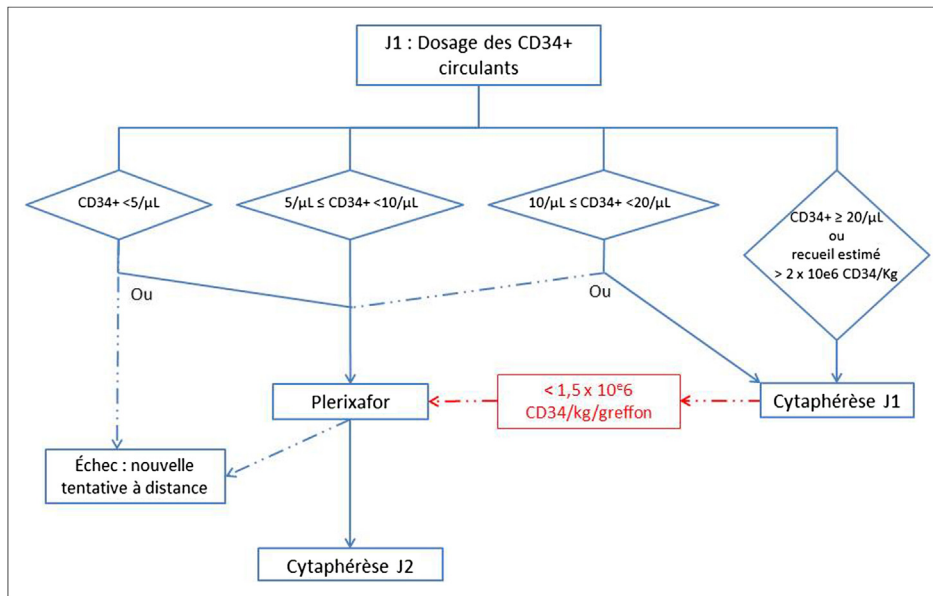


FIGURE 1

Algorithme pour le déclenchement de la 1<sup>re</sup> cytaphérèse selon le taux de cellules CD34 + dans le sang circulant dans le cas d'une mobilisation sous G-CSF seul. Les cas les plus fréquents sont représentés par des traits pleins, les cas moins fréquents par des traits pointillés.

- d'estimer le volume de sang Vol à traiter pour obtenir l'objectif visé R :  $Vol = R / (CE2 \times C^{\circ})$ .

Lorsque le taux de cellules CD34 + est compris entre 5 et 20/μL, la probabilité d'obtenir un greffon suffisamment riche est plus incertaine. L'atelier propose l'algorithme suivant à appliquer dès la première mobilisation afin de réduire les échecs de mobilisation, le nombre total de cytaphères, le temps passé par les patients en aphérèse, et finalement de maîtriser les coûts [31-34].

En dessous de 20 cellules CD34 +/μL, l'algorithme suivant sera proposé :

- état stable (G-CSF seul) (voir *figure 1*) :
  - entre 10 et 20 cellules CD34 +/μL : selon les centres, il est possible de réaliser une première séance d'aphérèse tout en prévoyant l'usage du plerixafor pour une 2<sup>e</sup> cytaphère le lendemain. Dans ce cas, l'injection de plerixafor sera faite si le résultat de la première collecte est insuffisant ( $< 1,5 \times 10^6$  cellules CD34 +/kg/greffon). Il est également possible de ne pas faire de cytaphère d'emblée et d'utiliser du plerixafor pour un 1<sup>er</sup> recueil le lendemain du test,
  - en dessous de 10 cellules CD34 +/μL : la cytaphère ne sera pas réalisée le jour même. L'aphérèse est réalisée le lendemain du dosage des cellules CD34 +, après administration du plerixafor,
  - en dessous de 5 cellules CD34 +/μL : les résultats de la mobilisation sont aléatoires et la décision de mobiliser par plerixafor est variable d'un centre à l'autre. Si la cinétique des

paramètres biologiques permet de prédire la stabilité de cette valeur en poursuivant le même régime de mobilisation incluant l'administration bien conduite de G-CSF (dans ce cas, il y a souvent une hyper leucocytose importante et un très faible pourcentage de cellules CD34 +), alors certains centres font le choix d'interrompre le processus de mobilisation et de collecte plutôt que d'introduire du plerixafor, soit pour préparer une autre tentative à distance, soit pour renoncer au projet de chimiothérapie intensive sous couvert d'une autogreffe.

### Sortie d'aplasie (chimiothérapie + G-CSF)

On pourra surseoir à l'usage du plerixafor en cas de cinétique favorable. En revanche, si le taux de cellules CD34 + reste bas malgré la sortie d'aplasie ( $GB > 5-10$  iga/L), l'équipe pourra décider de faire du plerixafor d'emblée, ou un rattrapage au G-CSF seul à débiter 7 à 10 jours après, ou une nouvelle mobilisation après la cure de chimiothérapie suivante.

D'autres facteurs peuvent inciter à utiliser le plerixafor (si cellules CD34 +  $< 20/\mu L$ ) : les facteurs prédictifs de mauvaise mobilisation, dont les principaux sont listés dans le *tableau 1*, ainsi que certaines contraintes logistiques (veille de week-end ou jour férié, mise en place d'un cathéter fémoral pour le recueil...).

### Modalités d'utilisation du plerixafor

Le pic d'induction de la mobilisation de cellules CD34 + est situé entre 4 à 18 heures après l'administration du plerixafor [35,36].



TABLEAU I

**Principaux facteurs de risque de mauvaise mobilisation des cellules souches**

Âge > 60 ans

Antécédent de chimiothérapie myélo-suppressive par alkylant ou fludarabine

Traitement par lenalidomide (en cours ou antérieur)

Antécédent de radiothérapie médullaire

Nombre élevé de lignes antérieures de chimiothérapie

L'AMM recommande l'aphérèse entre 6 et 11 h après injection, ce qui est réalisé par la plupart des centres de la SFGM-TC. Le plerixafor peut être administré plusieurs jours successifs (maximum 4 fois dans l'AMM, mais il convient de minimiser le nombre de cytophèreses).

Dans le contexte d'une mobilisation par plerixafor, le G-CSF devrait être administré 2 à 3 heures avant le recueil.

Pour plus de 90 % des centres interrogés, l'administration du plerixafor se fait en milieu hospitalier en raison du risque de choc anaphylactique sévère (plusieurs cas rapportés en post-mise sur le marché, y compris dans l'expérience des participants de l'atelier).

### Échecs de mobilisation et de recueil

En cas d'échec de mobilisation (aphérèse non réalisée en raison d'un nombre insuffisant de cellules CD34 + circulantes) ou de recueil (greffon insuffisant), une nouvelle tentative de recueil est recommandée à distance (après une autre cure de chimiothérapie ou par rattrapage par G-CSF seul), et permet le plus souvent d'obtenir un greffon satisfaisant.

Si l'ensemble des séries de recueils ne permet pas d'atteindre l'objectif cellulaire, situation qui est devenue exceptionnelle depuis l'utilisation du plerixafor, certains centres discutent avec l'équipe clinique de la possibilité de réaliser un prélèvement de moëlle autologue, l'unité de thérapie cellulaire réalisant la congélation de la moëlle autologue devant alors disposer de l'autorisation procédé ANSM correspondante. L'efficacité d'une telle stratégie dans le contexte particulier de l'échec de mobilisation mériterait d'être mieux documentée.

Des cultures clonogéniques (CFU-GM) peuvent permettre de mieux apprécier la qualité d'un produit de CSH, notamment en cas de prélèvement difficile (contamination du greffon par des PNN, dose cellulaire inférieure à l'objectif). Cependant, c'est une technique délicate, qui doit être standardisée pour être reproductible [37], et qui n'est plus utilisée de manière systématique par certains centres.

### Autres points

Les autres points sont :

- en cas d'hyperleucocytose > 60 giga/L, certains centres proposent d'arrêter ou de diminuer les injections de G-CSF (de 10 à 5 µg/kg) si un recueil supplémentaire est nécessaire le lendemain, bien que les événements thrombotiques post-administration du G-CSF soient exceptionnels [38]. L'Agence de la Biomédecine recommande de stopper l'injection du G-CSF jusqu'à la première cytophèrese si le nombre total de globules blancs excède 70 giga/L [39]. Par ailleurs, la décision du traitement par plerixafor devra être évaluée chez les patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles est > 50 giga/L (AMM) ;
- enfin, si l'indication de greffe disparaît pour un patient pour lequel un greffon a été collecté, il est important d'envisager la destruction de ce greffon, après validation en RCP, pour éviter des coûts de stockage inutiles. Cette réévaluation doit être faite tous les 5 ans, comme proposé dans les ateliers d'harmonisation de la SFGM-TC en 2013 [6].

### Points clés de l'atelier

Les points clés de l'atelier sont :

- le recueil de CSP ne doit être réalisé que si l'indication d'autogreffe est formellement validée en RCP ;
- la réalisation de la cytophèrese doit tenir compte de la prescription médicale, du taux de cellules CD34 + circulantes, et de l'algorithme proposé par notre atelier ;
- une partie du greffon ne doit être conservée que si une indication de deuxième autogreffe fait partie du programme thérapeutique validé en RCP.

### Questions résiduelles

Les questions résiduelles sont :

- Faut-il utiliser le poids réel et un poids théorique idéal pour calculer la richesse du greffon obtenu pour les patients en surpoids ?
- Quelles sont les contre-indications à un recueil chez un patient présentant une amylose et quelles sont les précautions à respecter dans le cas d'un recueil chez de tels patients ?

**Remerciements** : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette neuvième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ABBVIE, BIOTEST, CELGENE, CHUGAI, GILEAD, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NOVARTIS, SANOFI.

**Déclaration de liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Mohty M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(7):865-72.
- [2] Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1262-73.
- [3] HAS. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2006720/fr/mozobil](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2006720/fr/mozobil). 2014.
- [4] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S193-7.
- [5] JACIE, FACT-JACIE International Standards for Haematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration 7th edition. 2018 [available from: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-06/FACT-JACIE%207th%20Edition%20Standards.pdf>].
- [6] Calmels B, Boulanger F, Baudoux E, Decot V, Fawaz A, et al. Conservation and destruction of autologous and allogeneic cryopreserved cellular products: recommendations from the SFGM-TC. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(4):221-5.
- [7] DIRECTIVE européenne 2006/17/CE, Annexe II, paragraphe 2.7 [available from : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32006L0017>].
- [8] Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114(9):1729-35.
- [9] Lefrere F, Brignier AC, Elie C, Ribeil JA, Bernimoulin M, et al. First experience of autologous peripheral blood stem cell mobilization with biosimilar granulocyte colony-stimulating factor. *Adv Ther* 2011;28(4):304-10.
- [10] Kuan JW, Su AT, Wong SP, Sim XY, Toh SG, et al. A randomized double blind control trial comparing filgrastim and pegfilgrastim in cyclophosphamide peripheral blood hematopoietic stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci* 2015;53(2):196-204.
- [11] Kröger N, Renges H, Krüger W, Gutensohn K, Lölliger C, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2000;111(3):761-5.
- [12] Sevilla J, González-Vicent M, Madero L, García-Sánchez F, Angel Díaz M, et al. Large volume leukapheresis in small children: safety profile and variables affecting peripheral blood progenitor cell collection. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(4):263-7.
- [13] Karow A, Wilhelm A, Ammann RA, Baerlocher GM, Pabst T, et al. Peripheral blood progenitor cell collection in pediatric patients optimized by high pre-apheresis count of circulating CD34 + cells and high blood flow. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(6):885-93.
- [14] Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Körbling M, et al. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. *Blood* 1996;88(8):2819-25.
- [15] Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D, et al. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(4):361-4.
- [16] Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *Int J Hematol* 2013;97(4):446-55.
- [17] DiPersio JF, Ho AD, Hanrahan J, Hsu FJ, Fruehauf S, et al. Relevance and clinical implications of tumor cell mobilization in the autologous transplant setting. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(7):943-55.
- [18] Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34 + cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica* 2007;92(8):1083-90.
- [19] Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I, et al. The ISHAGE guidelines for CD34 + cell determination by flow cytometry. *International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother* 1996;5(3):213-26.
- [20] Gratama JW, Orfao A, Barnett D, Brando B, Huber A, et al. Flow cytometric enumeration of CD34 + hematopoietic stem and progenitor cells. *European Working Group on Clinical Cell Analysis. Cytometry* 1998;34(3):128-42.
- [21] Barrett J. Cytotherapy and ISCT - The Synergy between a journal and its society. *Cytotherapy* 2017;19(5):571-3.
- [22] To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997;89(7):2233-58.
- [23] Feugier P, Bensoussan D, Girard F, Alla F, Schuhmacher A, et al. Hematologic recovery after autologous PBPC transplantation: importance of the number of postthaw CD34 + cells. *Transfusion* 2003;43(7):878-84.
- [24] Trebeden-Negre H, Rosenzweig M, Tanguy ML, Lefrere F, Azar N, et al. Delayed recovery after autologous peripheral hematopoietic cell transplantation: potential effect of a high number of total nucleated cells in the graft. *Transfusion* 2010;50(12):2649-59.
- [25] Calmels B, Lemarié C, Esterni B, Malugani C, Charbonnier A, et al. Occurrence and severity of adverse events after autologous hematopoietic progenitor cell infusion are related to the amount of granulocytes in the apheresis product. *Transfusion* 2007;47(7):1268-75.
- [26] Waples JM, Moreb JS, Sugrue M, Belanger G, Kubilis P, et al. Comparison of autologous peripheral blood stem cell dosing by ideal vs actual body weight. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(9):867-73.
- [27] Hicks C, Trickett A, Kwan YL, Ramanathan S, et al. The use of adjusted ideal body weight for overweight patients undergoing HPC mobilisation for autologous transplantation. *Ann Hematol* 2012;91(11):1795-801.
- [28] HAS. Transfusions de globules rouges homologues: produits indications, alternatives. *Hematol Oncol* 2014 [Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2016516/fr/recommandations-transfusion-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2016516/fr/recommandations-transfusion-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives)].
- [29] HAS. Transfusion de plaquettes : produits, indications. *Transfusion de plaquettes en médecine hématologie-oncologie* 2015 [available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2571598/fr/recommandations-transfusion-de-plaquettes](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2571598/fr/recommandations-transfusion-de-plaquettes)].
- [30] Godbey EA, Dormesy S, Gowda L, Nandi V, Paradiso S, et al. A dual strategy to optimize hematopoietic progenitor cell collections: validation of a simple prediction algorithm and use of collect flow rates guided by mononuclear cell count. *Transfusion* 2019;59(2):659-70.
- [31] DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademane A, Micallef IN, Stiff PJ, 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):5720-6.
- [32] Chabannon C, Bijou F, Miclea JM, Milpied N, Grouin JM, et al. A nationwide survey of the use of plerixafor in patients with lymphoid malignancies who mobilize poorly demonstrates the predominant use of the "on-demand" scheme of administration at French autologous hematopoietic stem cell transplant programs. *Transfusion* 2015;55(9):2149-57.
- [33] Martin AP, Richards S, Haycox A, Houten R, McLeod C, et al. Evaluating the use of plerixafor in stem cell mobilisation - an economic analysis of the PHANTASTIC trial. *J Clin Apher* 2016;31(5):434-42.
- [34] Mohty M, Azar N, Chabannon C, Le Gouill S, Karlin L, et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(3):246-54.

A. Brignier, V. Ader, K. Bellegarde, C. Giraud, M-A Guerout-Verite, F. Hamzy, et al.

- [35] Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, Dehner C, Badel K, et al. Augmented mobilization and collection of CD34 + hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* 2005;45 (3):295-300.
- [36] Lefrere F, Mauge L, Réa D, Ribeil JA, Dal Cortivo L, et al. A specific time course for mobilization of peripheral blood CD34 + cells after plerixafor injection in very poor mobilizer patients: impact on the timing of the apheresis procedure. *Transfusion* 2013;53 (3):564-9.
- [37] Recommandations pour le test clonogénique des progéniteurs CFU-GM. [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fb35ce634d723d5-c3364e4f4438984d9.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb35ce634d723d5-c3364e4f4438984d9.pdf).
- [38] Halter J, Kodera Y, Ispizua AU, Greinix HT, Schmitz N, et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009;94(1):94-101.
- [39] Recommandations de fonctionnement du Registre France Greffe de Moëlle, Juin 2018 chapitre 5.1.4 [Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/03-registre/pdf/rfgm.pdf>].