

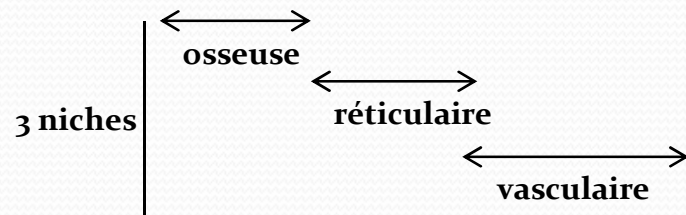
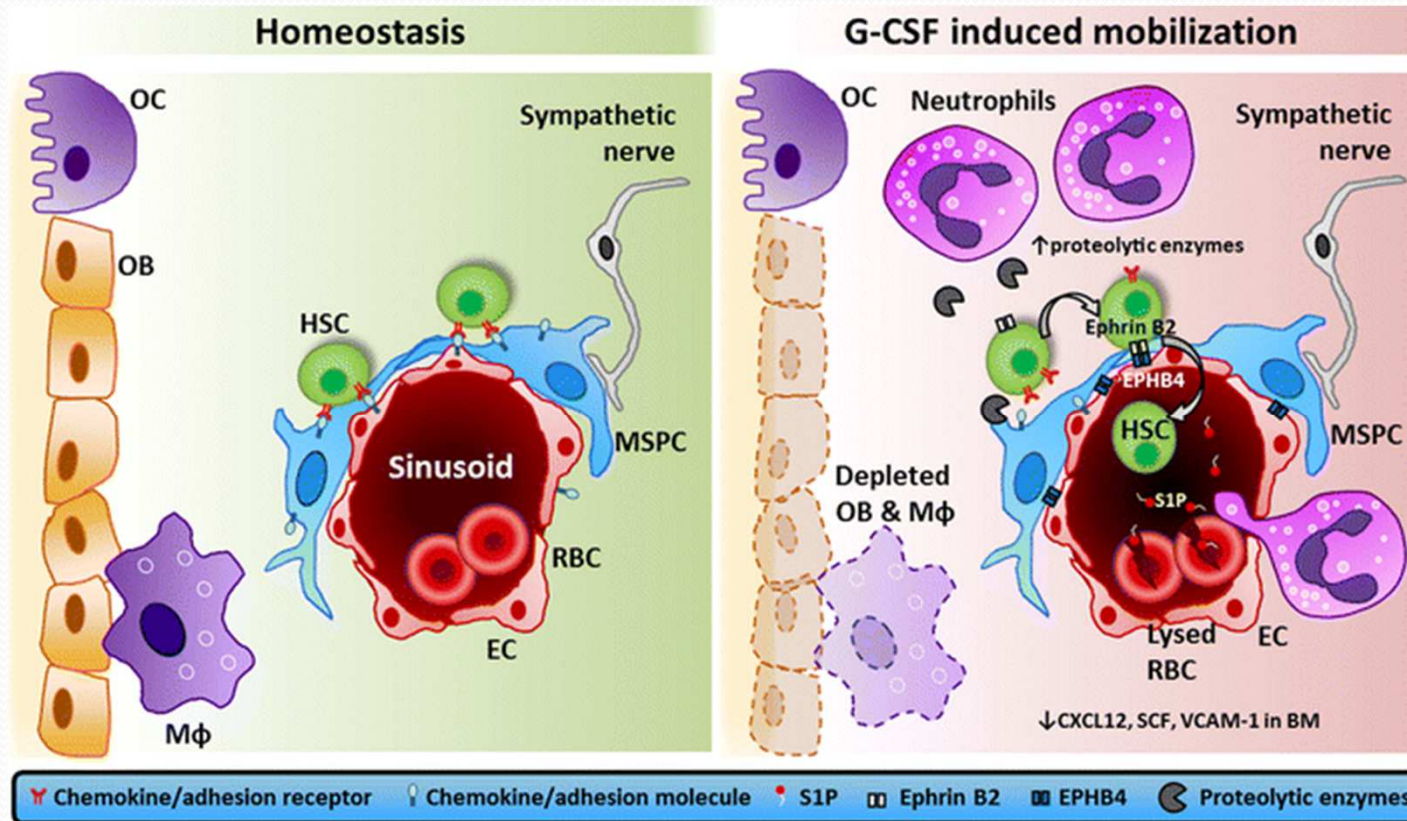
Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Dr Olivier Hequet
Service d'aphérèse
EFS

Centre Hospitalier Lyon Sud

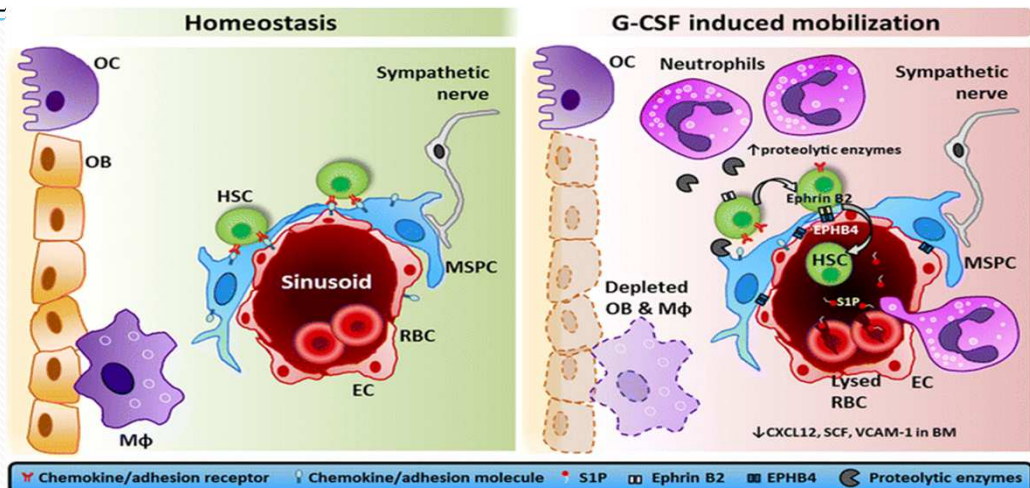
Niches hématopoïétiques

Concept de niche CSH : R Schofiel, *Blood cells* 1978



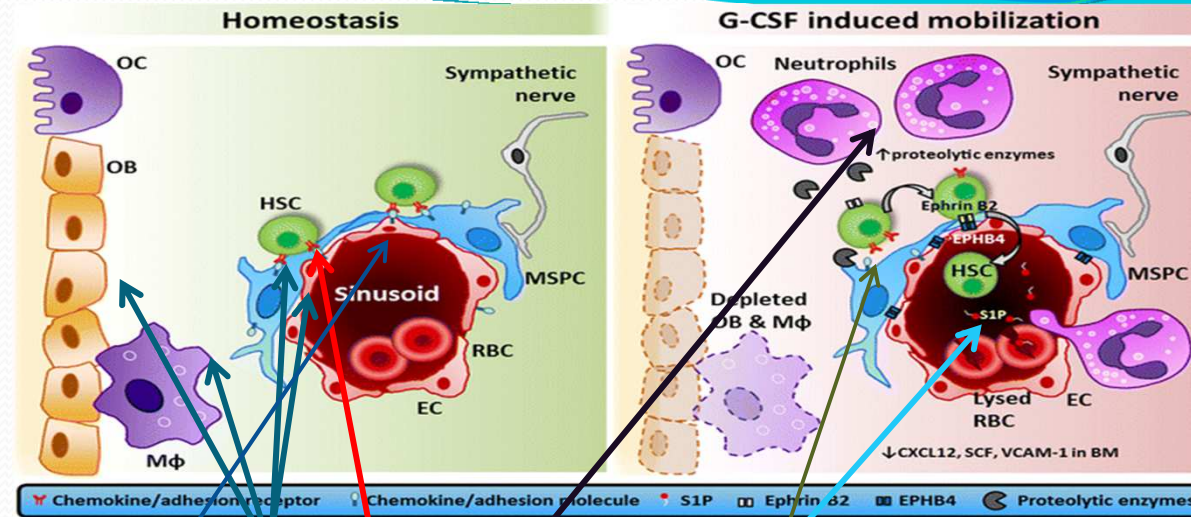
Acteurs cellulaires de la mobilisation des CSH

J. Tay · J-P Levesque · I G. Winkler
Int J Hematol (2017) 105:129–140



Type cellulaire	À l'homéostasie	Lors de mobilisation par G-CSF
Neutrophiles	Générés dans MO action sang et tissus	Expansion ++ dans MO. Relarguent des enzymes protéolytiques clivant les facteurs de rétention des CSH
Macrophages (ou ostéomacrophages) (OM)	Interaction avec MSPC, EC, CSH. Induisent expression CXCL12, SCF, VCAM-1 sur MSPC	Déplétion des macrophages réduit CXCL12, SCF, VCAM-1
Ostéoclastes (OC)	Assure un turn-over osseux	Résorption os augmentée
Ostéoblastes (OB)	Participe à la niche. Retient CSH	Suppression des ostéoblastes
Cellules mésenchymateuses (MSPC) CAR (CXCL12-reticulaire MSC)	Retiennent les CSH. Sécrètent CXCL12	G-CSF diminue : • prolifération MSPC • expression CXCL12, SCF, VCAM-1
Cellules endothéliales (EC)	Contrôle la migration transendothéliale	Principaux producteurs de G-CSF durant stress. Regule transmigration (EPHB4, Ephrin B2)
Neurones sympathiques	Moelle richement innervée. Contrôle expression CXCL12, VCAM1 sur os	Sécrétion agonistes β -AR induisant une régulation expression CXCL12, VCAM1
Globules rouges	Apporte nutriments et O ₂	Hémolyse par activation du complément induit sécrétion de S1P

Acteurs moléculaires de la mobilisation des CSH



J. Tay · J-P Levesque · I G. Winkler
Int J Hematol (2017) 105:129–140

Dégradés par
 protéases, sécrétés
 par les PNN

1. CXCL12(SDF1)/CXCR4

2. VCAM1/VLA4

3. Protéases

4. Lipides : S1P
 Chemo-attractant pour CSH
 S1P1 sur CSH

5. SCF/ckit : SCF chemokine sécrétée
 par CAR; C kit recepteur sur CSH

G-CSF +/- chimiothérapies

Mécanismes d'action

Présence de CSH (CFU-C) dans sang après chimiothérapies

(Richman et al. Blood 1976 47:1031-1039)

- Cancers solides : 14 patients
- Chimiothérapies : Adriamycine – Cyclophosphamide (Jo)
- J+7 : pas CFU-C dans sang
- J+15 (aplasie =nadir) : CFU-C x5
- J+21 : CFU-C x 20 (maximum) parallèle à la sortie d'aplasie (2-3000 GB/mm³)

➤ G-CSH et chimiothérapies induisent une mobilisation selon le même type de mécanisme:

Liu et al. Blood 1997 90:2522-2528 : mobilisation CSH très altérée après Cyclophosphamide chez des souris déficientes en récepteur de G-CSF

- Mobilisation par G-CSF : apport exogène de G-CSF
- Mobilisation par chimiothérapies : apport endogène de G-CSF
- Mobilisation par chimiothérapies + G-CSF: apport endogène + exogène de G-CSF

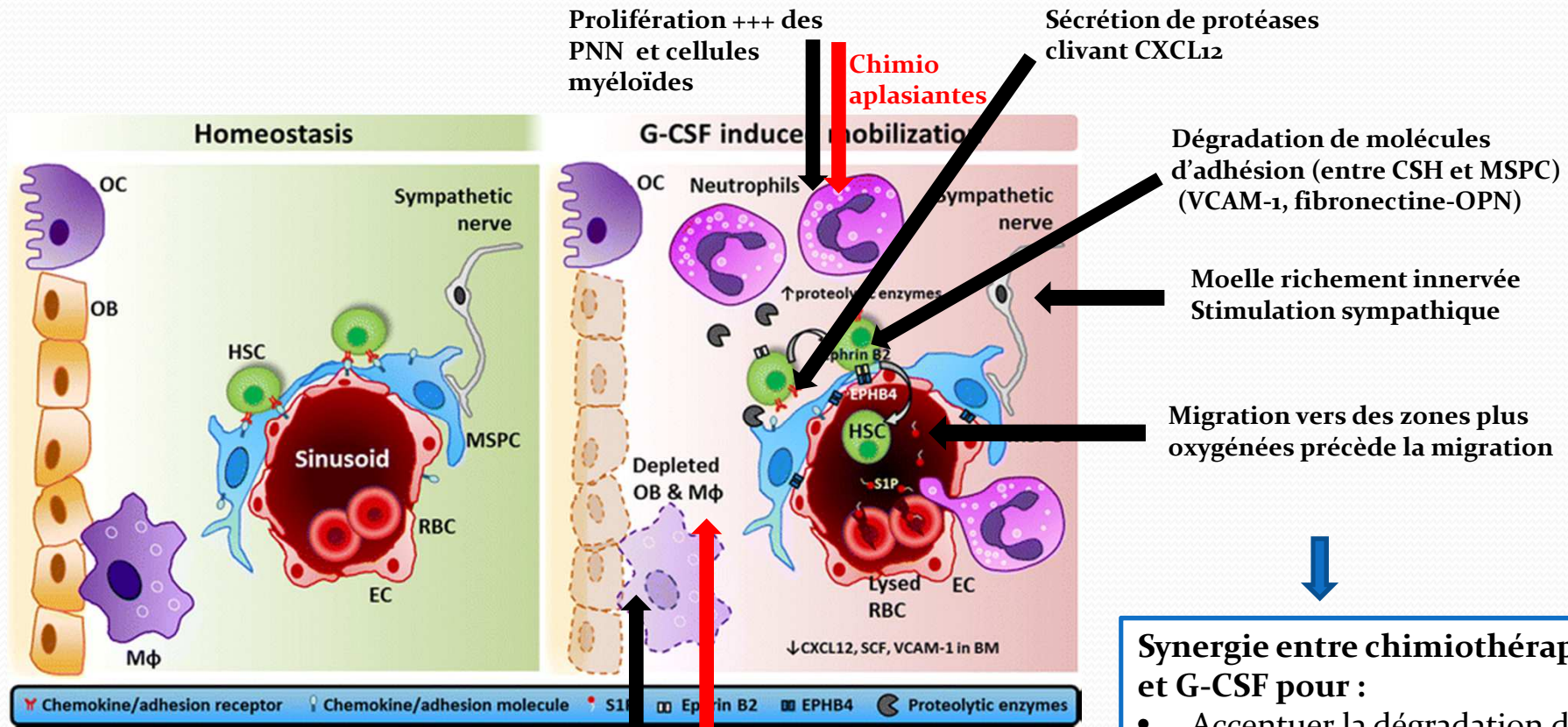
Rôle
prédominant
du G-CSF
(endogène et
médicament)

Récepteurs de G-CSF présents sur :

- Cellules myéloïdes
- Monocytes
- Macrophages (+OMAC)
- Pas sur CSH

Rôle indirect
sur
mobilisation
des CSH

G-CSF +/- chimiothérapies mécanismes d'action



Prolifération +++ des
PNN et cellules
myéloïdes

**Chimio
aplasiantes**

Sécrétion de protéases
clivant CXCL12

Dégradation de molécules
d'adhésion (entre CSH et MSPC)
(VCAM-1, fibronectine-OPN)

Moelle richement innervée
Stimulation sympathique

Migration vers des zones plus
oxygénées précède la migration

Active certains
OMAC et
Macrophages
Induit une
diminution CXCL-2
sur MSCP, OB

**Déplétion de
certains
macrophages et d'OB
(Gencheva M et al.
Eur J Hematol 2013
Jun;90(6):469-78.
doi: 10.1111/ejh.12109.)**

**Synergie entre chimiothérapies
et G-CSF pour :**

- Accentuer la dégradation du microenvironnement médullaire
- Transformer la MO en un milieu protéolytique

Approches de mobilisation/chimiothérapies

D'après le groupe européen pour les greffes hématopoïétiques
Mohty M, Duarte RF. EGBMT *Bone Marrow Transplant* 2014

Mobilisation/chimio spécifique de la maladie	Mobilisation / chimio séparée /traitement maladie	
<p>Myélome multiple</p> <p>CAD, DPACE, VTD-PACE</p>	<p>cyclophosphamide</p>	<p>CAD: Cyclophosphamide, Doxorubicine, Dexaméthasone DPACE: Dexaméthasone, Cisplatine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Etoposide VTD-PACE: Bortézomib, Thalidomide, Dexaméthasone - Cisplatine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Etoposide ABVD: Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine. BEACOPP: Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone CHOP: Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone DA-EPOCH: Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicine DHAP: Dexaméthasone, Ara-C, Cisplatine Dexa-BEAM: BCNU, Etoposide, Ara-C, Melphalan ESHAP: Etoposide, Méthyl prednisone, Ara-C, Cisplatine ICE: Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide. IVE: Ifosfamide, Epirubicine, Etoposide. R-ACVBP: Doxorubicine, Bléomycine, Vindésine, cyclophosphamide, Bléomycine, Prednisone VIM: Etoposide, Ifosfamide, Mitoxantrone</p>
<p>Lymphome (LMNH, Hodgkin)</p> <p>ABVD, BEACOPP, (R)-CHOP, DA-EPOCH, (R)-DHAP, Carbo-DHAP, dexa-Beam, (R)-ESHAP, (R)-ICE, IVE, R-ACVBP, R-bendamustine, VIM</p>	<p>Etoposide</p>	

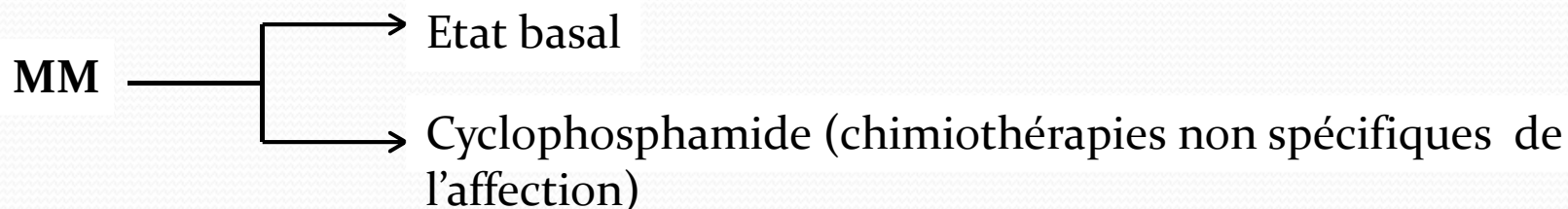
Dans tous les cas :

- Combinaison et doses de chimiothérapie aplasante
- Chimiothérapies préférentielles : Cyclophosphamide, Anthracyclines, Etoposide

Stratégies de mobilisation

G-CSF ou chimiothérapies + G-CSF ?

D'après Mohty M, Duarte RF. *EGBMT Bone Marrow Transplant* 2014



- Décision état basal ou cyclophosphamide : recommandations locales
- Cyclophosphamide : 1,5 à 4 g/m²



- Chimiothérapie spécifique pour traiter la maladie :
préférée pour diminuer la masse tumorale et éviter des chimiothérapies additionnelles
- Etat basal chez des patients sélectionnés :
En rémission complète
Inéligibles pour chimiothérapies non spécifiques

Définition des mauvais mobilisateurs (PMs)

Définition hiérarchisée

PMs « Predicted »

Références	Année	Définition	Incidence
Attolico J <i>Bone Marrow Transplant</i>	2012	Echec d'une précédente tentative de collecte (2×10^6 /kg lors de 3 cytophèreses consecutives) + 1 facteur de risque de mauvaise collecte	Non mesurée
Olivieri A <i>Bone Marrow Transplant</i>	2012	Echec d'une précédente tentative de collecte Facteurs de risque de mauvaise mobilisation/collecte	Non mesurée

PMs « Proven »

Références	Année	Definition	Incidence
Perseghin P <i>Transf Aph Sci</i>	2009	< 20 cellules CD34+ dans SP / μ l + echec pour obtenir 2×10^6 CD34+/kg	335/2177 (15%)
Wuchter P <i>Biol Blood Marrow Tansplant</i>	2010	Borderline PMs: $11 < CD34+ SP < 19$ cellules/ μ l Relative PMs: $6 < CD34 SP < 10$ cellules/ μ l Absolus PMs: < 5 cellules/ μ l CD34+ SP / μ l	129/840 (15.3%)
Olivieri A <i>Bone Marrow Transplant</i>	2012	< 20 CD34+ SP / μ l après mobilisation adaptée	15%
Lacativa SP <i>Transf Aph Sci</i>	2012	Echec de collecte 2×10^6 /kg en 3 jours de cytophèrese	22/157 (14%)
Cesaro S <i>Transfusion</i>	2013	Echec de collecte 2×10^6 /kg en 3 jours de cytophèrese	24/145 (17%)

Appréciation des risques de mauvaise mobilisation

Facteurs	Résultats	Publication
Age avancé	valeur seuil : 58 ans	Lacativa CP <i>Transf Aph Sci 2012</i>
Diagnostic	LMNH, myélome et LAM sont alternativement décrits	Mendrone A <i>Transf Aph Sci 2008</i> Koenigsmann M <i>Transfusion 2004</i>
irradiation	Principalement irradiation de l'os	Bensinger W <i>J Clin Oncol 1995</i>
Atteinte de la MO	Importance de l'envahissement	Bensinger W 1995 Cesaro S <i>Transfusion 2013</i>
Stade de la maladie	Stade avancé	Weaver CH <i>Transfusion 1997</i>
Nombre de lignes de chimiothérapie	Plus de 3 lignes de chimiothérapies	Bensinger W 1995 Ketterer N <i>Br J Haematol 1996</i> Mendrone A 2008
Agents alkylants	Cisplatine est décrit dans la plupart des études Mitoxantrone également décrit	Mendrone A 2008
Taux de Plaquettes	Valeur seuil : 150,000 à 161,000 plaquettes/mm ³	Mendrone A 2008 Lacativa CP 2012
Diabète	Altère la mobilisation par G-CSF mais pas par Plerixafor. Diabète altère syst nerveux sympat et la down modulation CXCL12 par G-CSF	Ferraro F, <i>Sci Transf Med 2011</i> Fadini GP <i>Diabetes 2015</i>
Fludarabine	Exposition à plusieurs lignes	Ketterer N 1996
Lenalidomide	> 3 cycles	Popat U, <i>Biol Blood Marrow Transplant 2011</i>
Cancer en rechute		Cesaro S <i>Transfusion 2013</i>

Principaux facteurs associés à des risques de mauvaise mobilisation
(d'après O Hequet, *J Blood Medecine*, 2015;6 55-67)

Nouveaux traitements du myélome (MM) affectent la mobilisation ?

Table 1. Studies of novel agents with data available for success of stem cell collection

Reference	Treatment regimen	No.	Clinical trial	Mobilization regimen	CD34 yield, $\times 10^6/\text{kg}$	P	Days of leukapheresis	Failed collection % (definition)
Breitkreutz et al ⁵⁴	TAD	93	Phase 3 (GMMG-HD3)	CAD	9.8 (2-33.6)	.02	1 (1-6)	4 ($< 2.5 \times 10^6/\text{kg}$)
	VAD	105			10.9 (3-36)		1 (1-7)	7
Breitkreutz et al ⁵⁴	TAD	100	Phase 3 (HOVON-50)	CAD	7.4 (2-33)	.009	1 (1-4)	3 ($< 2.5 \times 10^6/\text{kg}$)
	VAD	100			9.4 (0-48.7)		1 (1-4)	5
Rajkumar et al ^{15*}	TD	99	Phase 3 (E1A00)	Various	NA	NA	NA	10 (NA)
	D	100					NA	10
Cavo et al ¹⁸	TD	100	Matched pair analysis	CTX + G-CSF	7.85	.4	2	17 ($< 4 \times 10^6/\text{kg}$)
	VAD	100			10.5		2	12
Kumar et al ³³	Dex	78	Retrospective	G-CSF	9.6 (1-18)	< .01	3 (1-10)	1 ($< 2.5 \times 10^6/\text{kg}$)
	VAD	22			9.8 (2.1-16.2)		4 (2-10)	1
	TD	99			10.0 (3.5-30.1)		4 (1-10)	0
	LD	43			7.9 (0-15.6)		5 (1-12)	3
Mazumder et al ⁵⁵	LD	28	Retrospective	G-CSF	5.4 (0-17.5)	NA	NA	43 ($< 2 \times 10^6/\text{kg}$)
Paripati et al ⁵⁶	Other	41	Retrospective	G-CSF	7.4	.003		7.3 ($< 2 \times 10^6/\text{kg}$)
	LD	20			5.1			45
Rajkumar et al ^{12†}	LD	223	Phase 3 (E4A03)	Various	NA	NA		3 (NA)
	Ld	220						3 (NA)
Kumar et al ⁵⁷	LD/Ld	92	Retrospective	G-CSF	7.9 (0-16)	NA		11 ($< 2.5 \times 10^6/\text{kg}$)
		11		CTX + G-CSF	8.6 (0-21)			
Mark et al ⁵⁸	BIRD	9	Retrospective	G-CSF	3.1 (0.2-8.6)	< .01		3 ($< 4 \times 10^6/\text{kg}$)
		19		CTX + G-CSF	14.2 (4.9-236)			0
Cook et al ⁵⁹	LD	21	Retrospective	CTX + G-CSF	6.3 (2.4-19.7)		3 (1-8)	9 ($< 2.5 \times 10^6/\text{kg}$)
		137		(4 with G-CSF \pm AMD3100)	7.3 (2.4-72.5)		2 (1-11)	1.5
Popat et al ⁶⁰	LD	64	Retrospective	G-CSF	NA			25 ($< 2 \times 10^6/\text{kg}$ in 4 days)
	Other	238						4
Jagannath et al ²¹	BD	8			13-20 (7.2-16.1)		2 (2-3)	0
Harousseau et al ¹⁷	BD	240	Phase 3 (IFM 2005-01)	G-CSF	6.8		2.0 (mean)	4 ($< 2 \times 10^6/\text{kg}$)
	VAD	242			8.4		1.6 (mean)	2
Sonneveld et al ²⁰	BAD	150	HOVON-65	CTX + G-CSF	10.48 (4-37)		1 (1-5)	
	VAD	150			9.26 (4.1-37.6)		1 (1-4)	
Richardson et al ⁵¹	VRD	23	Phase 2	G-CSF	6.2			8.7

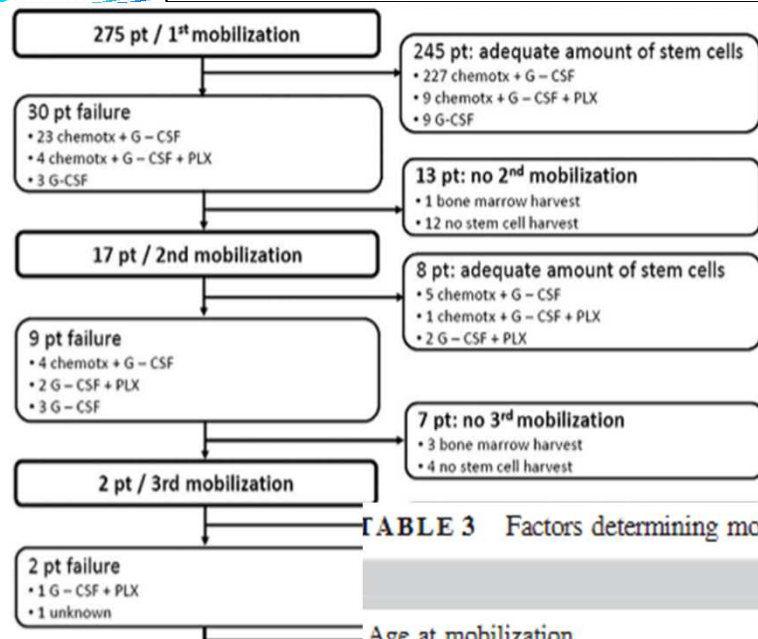
TAD indicates thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; CAD, cyclophosphamide 1 g/m² per day, iv, on day 1; doxorubicin 15 mg/m² per day, iv, on days 1 to 4; dexamethasone 40 mg orally, days 1-4, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF); NA, not available; TD, thalidomide, dexamethasone; CTX, cyclophosphamide; LD, lenalidomide, dexamethasone; Ld, lenalidomide and weekly dexamethasone; and BD, bortezomib and dexamethasone.

Thalidomide

Lenalidomide

Bortezomibe

Mobilisation dans les LMNH ou Hodgkin



Van Gorkom et al J Clin Aph 2017,32,295-301

TABLE 3 Factors determining mobilization outcome

	Success (n = 245)	Failure (n = 30)	P values
Age at mobilization	50.4	53.9	0.216
Gender male	142 (58%)	16 (53.3%)	0.697
Type of lymphoma: HL (vs. NHL)	82 (33.5%)	12 (40%)	0.542
Previous lines of chemotherapy (mean)	1.5	1.7	0.085
Previous radiotherapy	27 (11%)	5 (16.7%)	0.366
Bone marrow involvement at diagnosis	yes 43 (17.6%)	yes 1 (3.3%)	0.06
Mobilization chemotherapy (vs. G-CSF alone)	236 (96.3%)	27 (90%)	0.131
Chemotherapy regimen at mobilization			
→ Platinum-containing	158	9	0.0013
Cytarabine-containing	25	3	0.748
Ifosfamide-containing	19	1	0.703
→ HD cyclophosphamide	11	7	0.0006
Other	13	5	0.023

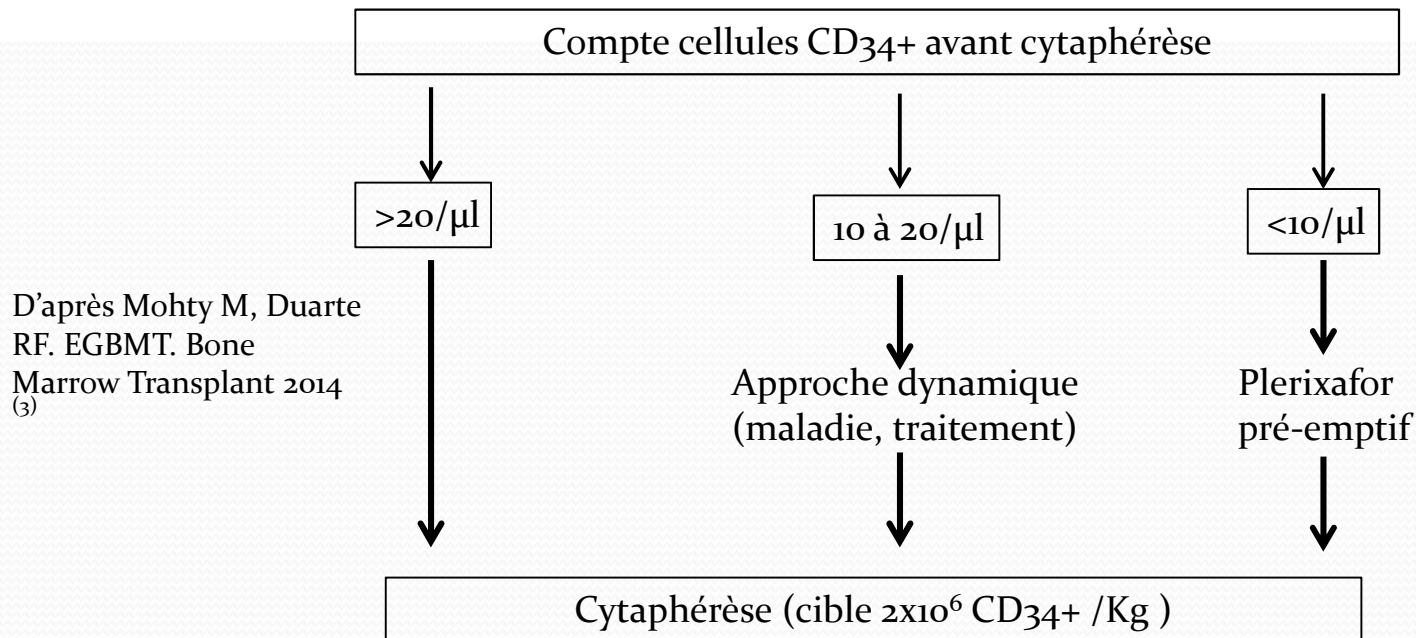
La mobilisation des CSH pour autogreffe : Aspects pratiques

Duong HK, Carpenter PA. ASBMT Guidelines. Biol Blood Marrow Transplant 2014

Mohty M, Duarte RF. EGBMT. Bone Marrow Transplant 2014

Quand commencer la cytaphérèse ? En fonction du taux de cellules CD34+ dans SP

- de 5 à 20/ μ L : pas de consensus
- 15 / μ L lorsque l'objectif est de collecter $1,5 \times 10^6$ CD34+ /kg ⁽¹⁾
- 20 / μ L lorsque l'objectif est de collecter 2×10^6 CD34+ /Kg ⁽²⁾
- Pratiques institutionnelles + Histoire du patient (**Appréciation des risques de mauvaise mobilisation [PM]**) : **Collaboration entre apherèse et hématologie**



(1) AL Basqueira et al. J Clin Apher. 2006 Jul;21(2):92-5.

(2) C Elliot et al. J Clin Oncol. 1996 Mar;14(3):970-3

(3) M Mohty et al. Bone Marrow Transplantation (2014) 49, 865–872

Que faire en cas de mauvaise mobilisation?

Doublement de la posologie du G-CSF (10 à 20-30 µg/kg) avant la collecte si cinétique inadaptée ?

- Rattrapage avec 20 - 36 µg/kg/j efficace 5-6 jours ($2,5 \times 10^6$ CD34+/kg) (J10 : sortie aplasie greffe) [Cooper DL et al. *J. Clin. Apheresis* 2012; 27:235-241] (Etude rétrospective)
- Pas d'arguments évidents et stratégie couteuse (ASBMT 2014).
- Dépend de l'expérience des centres

Utilisation du Plerixafor durant une mobilisation insuffisante par chimiothérapie + G-CSF (rattrapage J12-J13)

- Résultats encourageants mais stratégie en cours d'évaluation
- *Jantunen et al. J Clin Apher. 2017*
- *Milone G et al. Br J Haematol. 2014 Jan;164(1):113-23.* : étude rétrospective
 - 102 patients évaluable (LMNH MM).
 - Plerixafor à la demande : réduction échec collecte ($< 2 \times 10^6$ /kg) de 21% à 4%

Cytaphérèse à large volume (LVL)

- Technique ancienne : > 15 ou 20 L de sang traité ou > 3 masses sanguines
- Effets secondaires = asthénie, hypocalcémie, thrombopénie

Changement de stratégie

- Si échec mobilisation/chimio + G-CSF : nouvelle mobilisation état basal G-CSF+/- Plerixafor
- période de wash-out de 2 à 4 semaines (*Duong HK, et al. ASBMT Guidelines. Biol Blood Marrow Transplant 2014*)

Quand utiliser le Plerixafor?

Utilisation « Preemptive »

Pertanen A, Ann Hematol 2017; 96:1897-1906

72 patients chimio +PegFilgastrim	Collecte dans 94%
25 patients PM chimio +PegFilgastrim	Collecte dans 76%

Utilisation « Just in time »

Li J, Transfusion 2011; 51:2175-2182

Cell CD34+ < 15 / μ l et GB>10 x 10⁹/l après 5 jours de G-CSF

41 patients G-CSF + Plerixafor	→	93%
36 patients G-CSF	→	72%

Utilisation d'algorithmes

Effectiveness of an Algorithm-Based Approach to the Utilization of Plerixafor in Patients Undergoing Chemotherapy-Based Stem Cell Mobilization

Eric Chow*, Kamakshi V. Rao, William A. Wood, Deborah Covington, Paul M. Armistead, James Coghill, Jonathan S. Serody, Don A. Gabriel, Katarzyna J. Jamieson, Yara A. Park, Jay S. Raval, Thomas C. Shea

Department of Pharmacy, University of North Carolina Hospitals and Clinics, Chapel Hill, NC

E. Chow et al. / Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 1056–1073

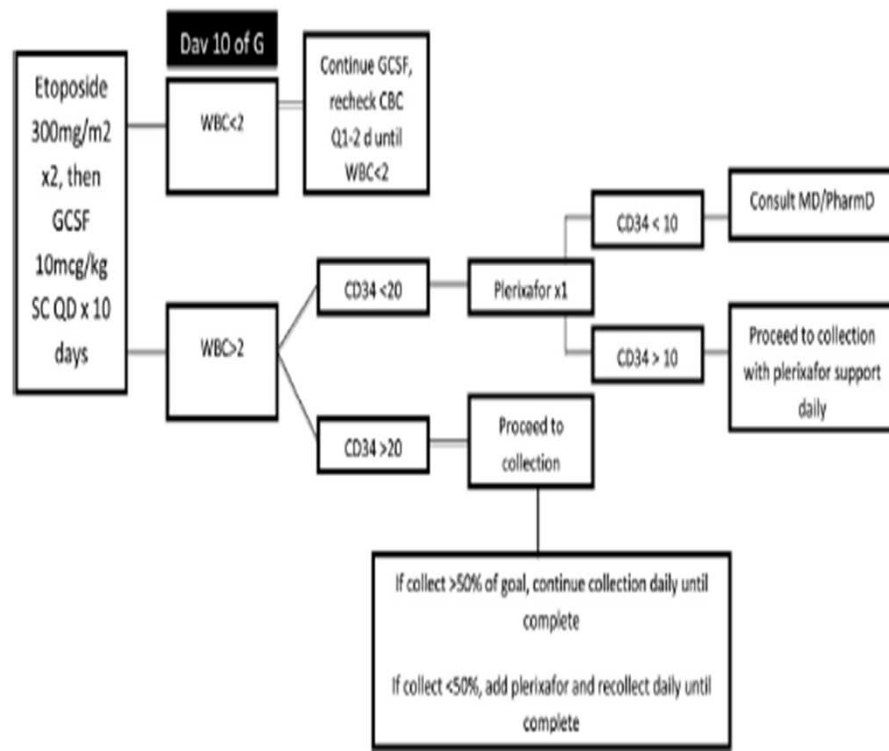


Figure 1. Chemomobilization algorithm.

Table 2
Results of Successful Collections

Overall N = 51	Plerixafor	No Plerixafor
n	14*	37
Age, mean (range), yr	59 (37-66)	51 (20-74)
Disease		
NHL	9	19
MM	5	16
Other	0	2
CD34 ⁺ cell collection, median, × 10 ⁶ cells/kg	4.30	5.99
No. of collections, median (range)	2 (1-4)	1 (1-2)
No. of plerixafor doses, median (range)	2 (1-4)	-
Days of collection required (%)		
1	6 (43)	29 (78)
2	5 (36)	8 (22)
3	2 (14)	-
4	1 (7)	-
Good mobilizers, n (%) [†]	9 (64)	31 (84)
Patients hospitalized, n (%)	4 (29)	4 (11)

Influence de la composition du greffon sur le devenir du patient autogreffé

- **Sur la survie globale (OS) et PFS (Progression Free Survival)**
 - Nombre de CSP autogreffées influence la survie $5 \times 10^6 > 2 \times 10^6$
 - Nombre de LT autogreffés influence OS et PFS
 - Nombre de PNN dans le greffon gêne le rendement en cellules CD34+ et gêne la prise de greffe
- **Sur la reconstitution immunitaire**
 - Intérêt d'une reconstitution immunitaire T plus précoce (effet antitumoral et antiviral)
 - Composition du greffon en cellule CD34+ et en LT influence la reconstitution immunitaire

Composition du greffon de CSP autologues avec ou sans plerixafor

Table 2 CD34⁺ subclasses and *in vitro* growth of grafts collected after plerixafor injection and in patients mobilized without plerixafor in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL)

Variable	Stem cell collection with plerixafor, median (range), n = 19	Stem cell collection without plerixafor, median (range), n = 15	Significance P
Original CD34 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg)	2.7 (0.6–6.1)	2.0 (0.6–5.9)	0.336
CD34 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg) after cryopreservation without 7-AAD	2.0 (0.5–6.0)	1.8 (0.6–5.1)	0.784
CD34 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg) after cryopreservation with 7-AAD	1.7 (0.4–4.4)	1.7 (0.2–4.7)	0.784
Proportion of CD34 ⁺ CD133 ⁺ CD38 ⁻ cells from CD34 ⁺ CD133 ⁺ cells (%)	4.5 (1.4–13.4)	1.9 (0.0–7.7)	0.008
Proportion of CD34 ⁺ CD133 ⁺ CD38 ⁻ cells from all CD34 ⁺ cells (%)	2.9 (1.0–11.6)	1.6 (0.0–5.9)	0.009
The most primitive stem cell (CD34 ⁺ CD133 ⁺ CD38 ⁻) content in the graft (×10 ⁶ /kg)	0.06 (0.01–0.34)	0.02 (0.00–0.12)	0.003
Loss of viable CD34 ⁺ cells during cryopreservation (%)	22 (0–63)	17 (0–84)	0.430
CFU-GM (×10 ⁴ /kg)	21.0 (4.1–43.0)	16.9 (3.0–63.3)	0.607

7-AAD, 7-aminoactinomycin D; CFU-GM, granulocyte-macrophage colony forming unit.

Table 3 Lymphocyte subsets of the grafts collected after plerixafor injection or without plerixafor in chemomobilized patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL)

Variable	Stem cell collection with plerixafor, median (range), n = 19	Stem cell collection without plerixafor, median (range), n = 15	Significance P
CD3 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg)	100.4 (14.6–327.3)	25.0 (9.1–159.4)	0.002
CD3 ⁺ CD4 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg)	50.9 (10.6–132.8)	15.1 (7.0–54.9)	0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg)	44.2 (4.2–233.0)	10.7 (2.2–125.0)	0.007
CD19 ⁺ cell content (×10 ⁶ /kg)	0	0	NA
NK (CD3 ⁻ CD16/56 ⁺) cell content (×10 ⁶ /kg)	5.8 (0.2–30.4)	1.8 (0.3–13.7)	0.019
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ cell ratio	1.0 (0.3–3.0)	1.4 (0.3–5.1)	0.286
Proportion of nonviable lymphocytes with 7-AAD (%)	10 (2–31)	14 (1–49)	0.732

7-AAD, 7-aminoactinomycin D; NK, natural killer.

Conclusion

- Importance de bien connaître les facteurs de risque de mauvaise mobilisation
 - Age,
 - Caractéristiques de l'affection hématologique
 - Antécédents
 - Traitements antérieurs
- Nécessité de collaboration active entre hématologistes et aphaérèseurs
- Anticiper une mauvaise mobilisation
 - Chimiothérapie + G-CSF
 - Endoxan + G-CSF
 - G-CSF

+/- plerixafor ?
- Utiliser les nouveaux traitements pour mobilisation (Plerixafor) de manière adaptée (algorithmes)