



HAL
open science

Impact pronostique d'une surcharge en fer avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Cécile Tomowiak

► **To cite this version:**

Cécile Tomowiak. Impact pronostique d'une surcharge en fer avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01732576

HAL Id: hal-01732576

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732576>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THÈSE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée
Par

Cécile TOMOWIAK
Le 03 octobre 2008

**IMPACT PRONOSTIQUE D'UNE SURCHARGE EN FER AVANT
ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	P. Bordigoni	Président
Monsieur le Professeur	P. Lederlin	Juge
Monsieur le Professeur	F. Guilhot	Juge
Monsieur le Professeur	P. Feugier	Juge
Madame le Docteur	A. Salmon	Juge

THÈSE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée
Par

Cécile TOMOWIAK
Le 03 octobre 2008

**IMPACT PRONOSTIQUE D'UNE SURCHARGE EN FER AVANT
ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur	P. Bordigoni	Président
Monsieur le Professeur	P. Lederlin	Juge
Monsieur le Professeur	F. Guilhot	Juge
Monsieur le Professeur	P. Feugier	Juge
Madame le Docteur	A. Salmon	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL
Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON
Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE
Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT
Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER
Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS
Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biosémiologie, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)
Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)
Docteur François SCHOONEMAN
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)
Docteur Lina BEZDETNAYA épouse BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : **BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : **BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le professeur P. BORDIGONI
Professeur d'Hématologie (option clinique)

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Nous avons bénéficié au cours de notre internat de votre expérience et de votre enseignement.
Vous nous avez confié ce sujet pour lequel vous aviez déjà beaucoup travaillé.
Nous vous remercions de votre disponibilité et de vos conseils.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. LEDERLIN
Professeur de Médecine Interne

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger cette thèse.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de bénéficier de l'étendue de vos connaissances.

Nous vous sommes particulièrement reconnaissants pour votre enseignement de l'hématologie, de l'histoire de la médecine et vos multiples anecdotes quotidiennes.

Nous vous témoignons une grande admiration pour votre sens clinique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur F. GUILHOT
Professeur d'Hématologie et de Transfusion

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre enseignement et votre confiance.

Nous sommes heureux de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur P. FEUGIER
Professeur d'Hématologie ; Transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons grandement apprécié de travailler à vos côtés pendant notre internat.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles, vos qualités humaines, votre disponibilité mais aussi votre sens de l'humour et nous nous arrêterons là sinon vous allez vous moquer.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur A. SALMON
Docteur en Pédiatrie

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences professionnelles et vos qualités humaines.

Nous vous remercions plus particulièrement pour votre enseignement de l'hématologie et de la pédiatrie.

Nous admirons votre rigueur et votre travail au quotidien, mais aussi votre disponibilité, votre bonne humeur et votre énergie.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il nous permet de vous témoigner.

A tous ceux qui ont participé à mon enseignement durant l'internat :

A Monsieur le Docteur Francis WITZ, à Madame le Docteur Brigitte WITZ, à Madame le Docteur Agnès GUERCI-BRESLER, à Monsieur le Docteur Cyrille HULIN, à Monsieur le Docteur Serge BOLOGNA, à Madame le Docteur Carla AROJAU, à Madame le Docteur Dana RANTA, à Madame le Docteur Caroline BONMATI, à Madame le Docteur Laurence CLEMENT, à Monsieur le Docteur Bernard CHRISTIAN, à Madame le Docteur Véronique DORVAUX, à Monsieur le Docteur Sorin VISANICA, à Madame le Docteur Isabelle GUIBAUD,

Pour votre enseignement et votre confiance lors de mes stages en Hématologie à Nancy et à Metz, chacun à sa manière. J'ai beaucoup apprécié de travailler à vos côtés, une partie de moi restera à Nancy.

Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Brigitte DREYFUS, à Monsieur le Docteur Edouard RANDRIAMALALA, à monsieur le Docteur Vincent DELWAIL, à Madame le Docteur Laurence LACOTTE, à monsieur le Docteur Marc RENAUD, à Madame le Docteur Lydia ROY,

Pour votre enseignement et vos conseils lors de mon stage à Poitiers, pour la convivialité des staffs du lundi autour d'une galette des rois.

Que vous trouviez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE, à Monsieur le Docteur Jean-François LESEVSE, à Madame le Docteur Véronique LATGER-CANNARD, à Monsieur le Docteur Sylvain SALIGNAC, à Monsieur le Docteur DEVIGNES, à Madame Marie HACQUARD,
Pour votre enseignement et votre disponibilité lors de mon stage dans le service d'Hématologie Biologique.

Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Peter MAURER, à Monsieur le Docteur Jérôme LARCHER,

Pour votre enseignement, votre ténacité et tous vos précieux conseils sur la réanimation médicale, la médecine et la vie.

Que vous trouviez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HESSE, à Monsieur le Docteur JEANMAIRE, à Monsieur le Docteur Marc AUBURTIN, à Madame le Docteur Hélène SCHUHMACHER,

Pour votre enseignement à mes débuts, votre sens clinique et votre bonne humeur.

Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur CONROY, à Madame le Docteur WEBER, à Madame le Docteur Marie-Christine KAMINSKI, à Monsieur le Docteur Lionel GEOFFROY, à Madame le Docteur Maria RIOS, à Monsieur le Docteur SPAËT, à Madame le Docteur Célia BECUWE, à Monsieur le Docteur Lionel UWER,
Pour votre enseignement et votre confiance lors de mon stage en Oncologie.
Que vous trouviez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Sima MATHIEU-NAFISSI, à Madame le Docteur Bénédicte DONZÉ,
Pour leur enseignement et leur disponibilité lors de mon court stage en hémaphérèse thérapeutique.
Qu'elles trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

A toute l'équipe du service de Thérapie cellulaire et tissulaire de Monsieur le Professeur STOLTZ, à toute l'équipe du service d'Immunologie de Monsieur le Professeur Faure et Madame le Professeur BÉNÉ, à Madame le Docteur Anne KENNEL et à Monsieur Frédéric MASSIN,
Pour votre encadrement et votre indulgence au cours de ces quelques mois de découverte du monde de la recherche.

Aux infirmières, aides-soignantes, secrétaires et tous ceux travaillant au sein des services qui m'ont accueillie pendant mon internant : les secteurs 1, 2 et protégé d'hématologie à Brabois, le STM, le service d'hématologie de Metz et du CHU de Poitiers, la réanimation médicale à Brabois, la médecine A à Epinal, le 1^{er} gauche au CAV et les services d'hématologie biologique, d'immunologie, de l'UTCT au CHU et d'hémaphérèse thérapeutique à l'EFS.
Merci pour votre compétence et votre gentillesse.

A Monsieur le Docteur C. Baumann pour l'apport de son expertise statistique dans ce travail et sa patience face aux nombreuses questions et demandes.

A ma famille :

à papa et maman, à Hélène et Luc, pour votre soutien, votre amour, votre présence. Je suis fière que vous soyez tous là aujourd'hui.

à Mamie du Nord, Mamie de Pamproux, à Louise et à Jean-Paul, pour votre présence.

à toute la grande famille du Nord et de l'Ouest réunie cet été et qui continue à s'agrandir.

A Hodanou, pour nos différences, pour ces années chaotiques qui nous rendent plus forts et pour mes profonds sentiments envers toi.

A la famille Nanadoumgar au Tchad, à Dounia, Florence, Neldji et Yota.

A tous les amis d'enfance :

Sarah (depuis presque toujours), Denis et ?, enfin de retour parmi nous, Céline, Caroline, P'tit Pierre, Lio et Edith, Labad et Gégé, Jeanne et Florent, Yohann et Delphine, Anne-Cécile et Camille, Marie et Rémi, Ludivine et Thomas, David, Olivier, Claire, Laurent et les 3 monstres..., pour toutes ces années d'amitié ponctuées d'importants WE de retrouvailles.

A tous les amis de la fac dispersés un peu partout :

Céline, Béné et Jérôme, Béma, Mathieu et Nadège, Juju, Riquet, Annette et Clara, Isa, Perrine et Gis, Ivan, Tonio, Marco, Sénech, Audrey, Chapu, Marion, Eloi et Martin.

A tous les amis de Nancy qui m'ont fait découvrir et aimer leur région...malgré tout ce que j'ai pu dire ; et qui j'espère trouveront le chemin jusqu'à Paris puis Poitiers :

à Aurore, pour cette grande amitié qui a débuté dès le premier semestre (malgré « l'agression » du premier jour avec mon côté obsessionnel), pour toutes ces valeurs qui sont les tiennes dans le travail comme dans la vie,

à Laurence, pour ton accueil dans le service puis chez toi, pour toutes ces « grandes discussions » et « grandes questions » sur la vie, heureusement pimentées de grains de folie,

à Marie-Pierre, Arnaud et Capucine, Delphine et Matthieu, Sabrina, Chantal

à Delphine P. et Julien, pour les moments de joie et les coups durs aussi que nous avons pu partager, merci pour le pied-à-terre dans la future nouvelle maison dans le 88,

à Séverine et Isa, merci en premier d'avoir soigné mon ordinateur si vite pendant cet été où il m'était indispensable mais surtout pour toutes ces petites soirées ensembles

à Céline, pour les lectures et m'aider à tenir le rythme de la course à pied,

à Jean-Christophe, Anne-Laure et Gaspard,

à Mathilde, pour ta disponibilité

à Eve, pour les petits déjeuners très matinaux,

à Audrey, Jérôme et Flavian.

A tous mes co-internes, en particulier, Julie, Sabine, MVM et Antoine, Guillaume, Guylnar, Dina, Fabien, Antoine, Lucie, Marie, Nader, Stéphane, sans oublier celles de Poitiers, Sandrine et Fannie.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons, et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	27
I.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	27
I.1.1 Indications	27
I.1.2 Source du greffon.....	27
I.1.3 Choix du donneur	27
I.1.4 Conditionnement.....	28
I.1.5 Complications immunologiques.....	28
- I.1.5.1 Réaction du greffon contre l'hôte	29
- I.1.5.2 Complications infectieuses	29
- I.1.5.3 Néoplasies secondaires	30
I.1.6 Autres complications	30
I.1.7 Rechute	31
I.2 Cycle du fer	31
I.3 Surcharge en fer liée aux transfusions.....	33
I.4 Surcharge en fer et greffe de moelle.....	33
I. 5 Surcharge en fer et complications post-greffe.....	36
I.5.1 Complications précoces	36
- I.5.1.1 Toxicité hépatique	36
- I.5.1.2 Infections	36
- I.5.1.3 Pronostic	37
I.5.2 Morbidité tardive.....	38
- I.5.2.1 Toxicités hépatique et cardiaque.....	38
- I.5.2.2 Infections	38
- I.5.2.3 Mortalité	38
I.6 Évaluation de la surcharge en fer.....	39
I.6.1 Paramètres biologiques	39
- I.6.1.1 Dosage de la ferritine.....	39
- I.6.1.2 Autres dosages	40
I.6.2 Imagerie	41
II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	43
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	45
III.1 Type d'étude.....	45
III.2 Population et échantillonnage.....	45

III.3 Recueil des données de référence	45
III.3.1 Facteurs pronostiques testés	46
- III.3.1.1 Caractéristiques cliniques.....	46
- III.3.1.2 Caractéristiques de la prise en charge	46
- III.3.1.3 Mesure de la surcharge en fer	46
III.3.2 Événements post-greffe pris en compte	50
III.4 Analyse statistique	50
IV. RÉSULTATS.....	53
IV.1 Caractéristiques de la population étudiée	53
IV.1.1 En pré-greffe.....	53
- IV.1.1.1 Âge du receveur à la greffe	53
- IV.1.1.2 Diagnostic	53
- IV.1.1.3 Délai entre le diagnostic et la greffe	54
- IV.1.1.4 Groupe de risque.....	54
- IV.1.1.5 Ferritinémie pré-greffe.....	55
- IV.1.1.6 Mesure de la concentration hépatique en fer par IRM avant la greffe	55
- IV.1.1.7 Type de greffe.....	55
- IV.1.1.8 Source de greffon.....	55
- IV.1.1.9 Compatibilité ABO	55
- IV.1.1.10 Statut CMV donneur/receveur	56
- IV.1.1.11 Conditionnement.....	56
IV.1.2 En post-greffe	56
- IV.1.2.1 Présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH).....	56
- IV.1.2.2 Présence d'une maladie veino-occlusive (MVO).....	57
- IV.1.2.3 Présence d'une microangiopathie thrombotique (MAT).....	57
- IV.1.2.4 Infections	57
- IV.1.2.5 Survenue de rechute.....	57
- IV.1.2.6 Mortalité.....	57
IV.2 Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe.....	57
IV.3 Corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer	58
IV.3.1 Comparaison de moyennes.....	58
IV.3.2 Concordance.....	58
IV.3.3 Corrélation	59
IV.4 Facteurs pronostiques et survie globale à un et deux ans de la greffe	60
IV.4.1 Survie globale	60
IV.4.2 Impact d'une surcharge en fer pré-greffe.....	60
IV.4.3 Impact des caractéristiques cliniques.....	61
- IV.4.3.1 Âge.....	61
- IV.4.3.2 Délai entre le diagnostic et la greffe	62
- IV.4.3.3 Type de greffe	62
- IV.4.3.4 Compatibilité ABO	63
- IV.4.3.5 Statut CMV	63
IV.4.4 Impact des caractéristiques de la prise en charge.....	64
- IV.4.4.1 Groupe de risque.....	64
- IV.4.4.2 Source du greffon.....	65
- IV.4.4.3 Type de conditionnement.....	65
- IV.4.4.4 Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire.....	66
IV.4.5 Événements post-greffe.....	66
- IV.4.5.1 Survenue d'une GVH aiguë	66
- IV.4.5.2 Survenue d'une GVH chronique.....	67

IV.5 Facteurs pronostiques et survie sans événement à un et deux ans de la greffe.....	67
IV.5.1 Survie sans événement	67
IV.5.2 Impact pronostique de la surcharge en fer pré-greffe	68
IV.5.3 Impact des caractéristiques cliniques	69
- IV.5.3.1 Âge.....	69
- IV.5.3.2 Délai entre le diagnostic et la greffe	69
- IV.5.3.3 Type de greffe.....	70
- IV.5.3.4 Compatibilité ABO	70
- IV.5.3.5 Statut CMV	70
IV.5.4 Impact des caractéristiques de la prise en charge	71
- IV.5.4.1 Groupe de risque.....	71
- IV.5.4.2 Source du greffon.....	72
- IV.5.4.3 Type de conditionnement.....	73
- IV.5.4.4 Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire	73
IV.5.5 Événements post-greffe.....	73
- IV.5.5.1 Survenue d'une GVH aiguë	73
- IV.5.5.2 Survenue d'une GVH chronique.....	74
IV.6 Facteurs pronostiques et mortalité liée à la toxicité du traitement à un et deux ans de la greffe.....	75
IV.6.1 Mortalité liée à la toxicité du traitement	75
IV.6.2 Impact d'une surcharge en fer.....	75
IV.6.3 Caractéristiques cliniques	76
- IV.6.3.1 Âge.....	76
- IV.6.3.2 Délai entre le diagnostic et la greffe	76
- IV.6.3.3 Type de greffe.....	76
- IV.6.3.4 Compatibilité ABO	77
- IV.6.3.5 Statut CMV	77
IV.6.4 Caractéristiques de la prise en charge.....	77
- IV.6.4.1 Groupe de risque.....	77
- IV.6.4.2 Source du greffon.....	77
- IV.6.4.3 Type de conditionnement.....	77
- IV.6.4.4 Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire	78
IV.6.5 Événements post-greffe.....	78
- IV.6.5.1 Survenue d'une GVH aiguë	78
- IV.6.5.2 Survenue d'une GVH chronique.....	78
IV.7 Impact d'une surcharge en fer pré-greffe sur les complications post-greffe	78
IV.7.1 GVH aiguë	78
IV.7.2 GVH aiguë hépatique	79
IV.7.3 GVH chronique	79
IV.7.4 Maladie veino-occlusive.....	79
IV.7.5 Microangiopathie thrombotique.....	79
IV.7.6 Infections.....	79
- IV.7.6.1 Bactériennes.....	79
- IV.7.6.2 Mycosiques	80
- IV.7.6.3 Virales.....	80
IV.7.7 Rechute	80
IV.8 Analyse multivariée	80
IV.8.1 Facteurs pronostiques de la survie globale à un an.....	80
IV.8.2 Facteurs pronostiques de la survie globale à deux ans	81
IV.8.3 Facteurs pronostiques de la survie sans événement à un an	82
IV.8.4 Facteurs pronostiques de la survie sans événement à deux ans	83
IV.8.5 Facteurs pronostiques de la mortalité toxique à un an	84
IV.8.6 Facteurs pronostiques de la mortalité toxique à deux ans.....	85
IV.9 Devenir des patients ayant bénéficié d'un traitement chélateur du fer avant et/ou pendant la greffe.....	85

V. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	87
V.1 Caractéristiques de la population étudiée	87
V.2 Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe.....	87
V.3 Corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer	88
V.4 Facteurs pronostiques à un et deux ans de la greffe	91
V.4.1 Analyse univariée.....	91
- V.4.1.1 Survie globale.....	92
- V.4.1.2 Survie sans événement	92
- V.4.1.3 Mortalité liée à la toxicité du traitement.....	92
V.4.2 Analyse multivariée	92
- V.4.2.1 Survie globale.....	92
- V.4.2.2 Survie sans événement	93
- V.4.2.3 Mortalité liée à la toxicité du traitement.....	93
V.4.3 Comparaison avec les études publiées dans la littérature portant sur l'impact pronostique d'une hémochromatose secondaire pré-greffe.....	94
V.5 Impact de la surcharge en fer pré-greffe sur les complications post-greffe.....	101
V.5.1 Maladie veino-occlusive	101
V.5.2 Maladie du greffon contre l'hôte.....	102
V.5.3 Complications infectieuses	103
V.5.4 Rechutes	104
VI. CONCLUSION	105
VII. BIBLIOGRAPHIE	107
VIII. ANNEXES	119

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Mécanismes pouvant induire une toxicité du fer en cas de greffe de moelle.....	35
Figure 2 : Schéma d'un dosage immunoenzymmatique	47
Figure 3 : Mesure de la concentration en fer hépatique par l'IRM, foie normal.....	48
Figure 4 : Mesure de la concentration en fer hépatique par l'IRM, surcharge modérée	48
Figure 5 : Mesure de la concentration en fer hépatique par l'IRM, surcharge importante.....	49
Figure 6 : Interprétation de la concordance selon la classification de Landis et Koch.....	51
Figure 7 : Tableau récapitulatif de la concordance entre la ferritinémie et la concentration hépatique en fer à l'IRM.....	59
Figure 8 : Survie globale à un et deux ans	60
Figure 9 : Survie globale à un et deux ans en fonction du dosage de la ferritine	61
Figure 10 : Survie à deux ans en fonction de l'âge	61
Figure 11 : Survie à deux ans en fonction du délai entre le diagnostic et la greffe.....	62
Figure 12 : Survie à un et deux ans en fonction du degré de compatibilité de la greffe.....	63
Figure 13 : Survie à un et deux ans en fonction du statut CMV du couple donneur/ receveur	64
Figure 14 : Survie à un et deux ans en fonction du niveau de risque de la greffe	65
Figure 15 : Survie à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH aiguë.....	66
Figure 16 : Survie à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH chronique.....	67
Figure 17 : Survie sans événement à un et deux ans	68
Figure 18 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du dosage de la ferritine.....	68
Figure 19 : Survie sans événement à deux ans en fonction de l'âge	69
Figure 20 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du délai entre le diagnostic et la greffe	70
Figure 21 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du statut CMV du couple donneur/ receveur ..	71
Figure 22 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du niveau de risque	72
Figure 23 : Survie sans événement à un an en fonction de la source du greffon.....	72
Figure 24 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du type de conditionnement.....	73
Figure 25 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH aiguë.....	74
Figure 26 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH chronique.....	74
Figure 27 : Survie sans décès toxique à deux ans en fonction de la ferritinémie	76
Figure 28 : Facteurs associés à la survie globale à un an (analyse multivariée, modèle de Cox)	81
Figure 29 : Facteurs associés à la survie globale à deux ans (analyse multivariée, modèle de Cox)	82
Figure 30 : Facteurs associés à la survie sans événement à un an (analyse multivariée, modèle de Cox).....	83
Figure 31 : Facteurs associés à la survie sans événement à deux ans (analyse multivariée, modèle de Cox).....	84
Figure 32 : Facteurs associés à la TRM à un an (analyse multivariée, modèle de Cox)	84
Figure 33 : Facteurs associés à la TRM à deux ans (analyse multivariée, modèle de Cox).....	85
Figure 34 : Tableau récapitulatif des facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée	91
Figure 35 : Tableau récapitulatif des études portant sur l'impact pronostique d'une surcharge en fer pré-greffe	96
Figure 36 : Eléments pris en compte pour le score pronostique des patients atteints de LA et SMD dans l'étude d'Armand <i>et al.</i> , Blood 2008	99
Figure 37 : Groupes de risque selon le nouveau score pronostique de l'étude d'Armand <i>et al.</i> , Blood 2008.....	99
Annexe 1 : Classification de Glucksberg.....	119
Annexe 2 : Classification de la GVH chronique.....	121
Annexe 3 : Classification de Bearman	122
Annexe 4 : Score de Zeigler	123
Annexe 5 : Pathologies présentées par les patients.....	124
Annexe 6 : Caractéristiques de la population étudiée.....	125
Annexe 7 : Devenir des patients ayant reçu un traitement chélateur du fer avant ou pendant la greffe.....	130
Annexe 8 : Intérêt d'un traitement chélateur, discussion.....	132

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique	LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
BFU-E : <i>Erythroid burst-forming units</i>	LAM : Leucémie aiguë myéloblastique
CFU-E : <i>Erythroid colony-forming units</i>	LDH : Lactate déshydrogénase
CMV : Cytomégalovirus	LLC : Leucémie lymphoïde chronique
CGR : Concentré(s) de globules rouges	LMC : Leucémie myéloïde chronique
CSH : Cellules souches hématopoïétiques	LMMCJ : Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile
CSP : Cellules souches périphériques	LMNH : Lymphome malin non hodgkinien
DICV : Déficit immunitaire commun variable	MAT : Microangiopathie thrombotique
EBV : Virus Epstein-Barr	mg : Milligramme(s)
EFS : Survie sans événement (<i>Event free survival</i>)	ml : Millilitre(s)
EPO : Érythropoïétine	μmol : Micromole(s)
g : Gramme(s)	MVO : Maladie veino-occlusive
GE : Gradient-écho	ng : Nanogramme(s)
GVH : Réaction du greffon contre l'hôte (<i>Graft versus host</i>)	OS : Survie globale (<i>overall survival</i>)
GVHa : Réaction aiguë du greffon contre l'hôte	p : Puissance statistique du test
GVHc : Réaction chronique du greffon contre l'hôte	r : Coefficient de corrélation
GVL : Réaction du greffon contre la leucémie (<i>Graft versus leukemia</i>)	RIC : Conditionnement à intensité réduite
HCV : Virus de l'hépatite C (<i>Hepatitis C virus</i>)	ROI : Region of interest
HHV6 : 6 ^{ème} Herpès virus humain (<i>Human herpes virus</i>)	SAL : Sérum anti-lymphocytaire
HLA : <i>Human leucocyte antigene</i>	SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
HR : <i>Hazard Ratio</i>	SMD : syndrome myélodysplasique
HSV : Virus Herpès simplex	SMP Phi- : Syndrome myéloprolifératif chromosome Philadelphie négatif
IC : Intervalle de confiance	SQUID : <i>Superconducting quantum interference device</i>
IRM : Imagerie par résonance magnétique	TRM : Mortalité liée à la toxicité du traitement (<i>Toxicity related mortality</i>)
l : Litre(s)	UI : Unité(s) internationale(s)
	VZV : Virus varicelle-zona

I. INTRODUCTION

I.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

I.1.1 Indications

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est un traitement de plus en plus utilisé. Initialement réservée aux hémopathies malignes (principalement les leucémies aiguës), ses indications se sont peu à peu élargies aux tumeurs solides, à des pathologies non malignes comme l'aplasie médullaire, les hémoglobinopathies, les déficits immunitaires, certaines maladies métaboliques voire certaines maladies congénitales comme la leucodystrophie métachromatique ou l'ostéopétrose. Elle a pour but d'éradiquer le clone malin dans les hémopathies malignes, dans les autres cas, il s'agit schématiquement de remplacer une moelle déficiente par une autre moelle fonctionnelle.

I.1.2 Source du greffon

Un greffon permettant une allogreffe de CSH peut provenir de 3 sources : moelle, sang périphérique et sang placentaire.

Pour un greffon médullaire, le donneur est prélevé sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures. Un greffon de cellules souches périphériques est constitué par aphérèse après mobilisation par facteurs de croissance hématopoïétiques. Les cellules du sang placentaire sont prélevées à la naissance et congelées.

I.1.3 Choix du donneur

Les allogreffes sont réalisées à partir des frères ou sœurs HLA compatibles quand c'est possible, ce qui représente 35% des cas (greffe géno-identique). Pour les patients

restants, une allogreffe peut être envisagée à partir d'un donneur non apparenté, volontaire, inscrit sur un fichier (greffe phéno-identique). Une allogreffe de CSH (9 ou 10/10^{ème}) entre un donneur non apparenté et un receveur est caractérisée par le degré de compatibilité entre les antigènes HLA de classe I (A, B et C) et de classe II (DR, DQ).

Le pronostic des patients greffés à partir d'un donneur non apparenté dépend de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur.

I.1.4 Conditionnement

Il existe deux types de conditionnement.

Le conditionnement myéloablatif obéit théoriquement à deux objectifs : l'immunosuppression de l'hôte, nécessaire à la prise du greffon, et la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte, permettant d'assurer la vacuité médullaire et de détruire un éventuel clone malin. Ce conditionnement est donc à la fois immunosuppresseur et myélotoxique. La soumission à ces impératifs n'a pas la même importance selon les indications de la greffe et selon le degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur.

Le conditionnement non myéloablatif repose sur les principes suivants : l'effet anti-tumoral observé après allogreffe est plus en rapport avec l'effet du greffon contre la leucémie (GVL) qu'avec le conditionnement par chimiothérapie et radiothérapie. La destruction de la moelle du receveur par le conditionnement n'est pas indispensable à la prise de greffe qui pourrait être assurée par les lymphocytes alloréactifs du donneur. Les conditionnements non myéloablatifs ont pour avantage une moindre toxicité extra-hématologique. Ils peuvent être proposés à des patients plus âgés et/ou plus fragiles chez qui un conditionnement myéloablatif est contre-indiqué.

Le conditionnement est suivi de la transfusion du greffon de cellules souches hématopoïétiques.

I.1.5 Complications immunologiques

L'allogreffe s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité secondaires à la toxicité du conditionnement, à la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et au déficit immunitaire post-greffe. L'incidence et la gravité de ces complications dépendent à la fois de paramètres

propres au receveur (âge, statut de l'hémopathie) et des modalités de la greffe (type de conditionnement, compatibilité HLA entre donneur et receveur, prophylaxie de la GVH, source du greffon).

- I.1.5.1 Réaction du greffon contre l'hôte

Un greffon hématopoïétique comprend des cellules souches capables de reconstituer de façon durable l'hématopoïèse et des cellules immunocompétentes susceptibles de reconnaître l'hôte comme étranger. Trois conditions sont nécessaires au développement d'une GVH : il faut que le greffon contienne des cellules immunocompétentes, que l'hôte présente avec le donneur des différences au niveau des antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité capables d'être reconnus comme étrangers par le système immunitaire du donneur, et que l'hôte soit suffisamment immunodéprimé pour être incapable de rejeter les cellules du donneur [18]. La physiopathologie de la GVH est complexe et encore imparfaitement connue [43]. Elle fait intervenir l'immunité cellulaire, humorale et des phénomènes inflammatoires avec de nombreuses interactions entre les différents types de réactions. Les phénomènes infectieux jouent également un rôle important dans son déclenchement.

On distingue la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHa) qui peut se déclarer dans les trois premiers mois suivants la greffe et la réaction chronique qui apparaît en règle générale à partir du troisième mois. La peau, le foie et le tube digestif sont les organes cibles de la forme aiguë. En fonction du nombre et de la sévérité des localisations de la maladie, on classe la GVHa en quatre grades, décrits par Glucksberg [51] (annexe 1). Dans la forme chronique, le tableau clinique est d'un grand polymorphisme en raison de la multiplicité des organes cibles possibles [139, 140]. La symptomatologie est celle d'une maladie auto-immune. Elle est classée en forme limitée et extensive [134] (annexe 2).

- I.1.5.2 Complications infectieuses

Pendant les premières semaines post-greffe, pendant la période d'aplasie, le risque est celui d'infections bactériennes [35] (parmi celles documentées, 70 % dues à des cocci Gram positif, principalement Staphylocoques à coagulase négative en rapport avec l'utilisation de cathéters veineux centraux et 30 % dues à des bacilles Gram

négatif, entérobactéries et bacilles pyocyaniques provenant du tube digestif) et fongiques (Candida, Aspergillus [68], mucormycoses).

Puis la reconstitution d'une immunité spécifique après greffe de CSH étant lente, elle expose les patients à des risques infectieux viraux (essentiellement du groupe herpès : CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6) [154].

D'autre part, le conditionnement de greffe, notamment l'irradiation corporelle totale, et la GVH, entraînent un hyposplénisme rendant les patients particulièrement susceptibles vis-à-vis des germes encapsulés, dont le pneumocoque. Une corticothérapie à forte dose, prolongée (pour traiter une GVH) expose au risque d'infection à *Pneumocystis jiroveci*.

- I.1.5.3 Néoplasies secondaires

Elles comprennent les lymphoproliférations liées à l'EBV [33] et les tumeurs solides.

I.1.6 Autres complications

Les complications précoces comprennent :

- la maladie veino-occlusive (MVO), secondaire à la toxicité du traitement par radio-chimiothérapie, est une obstruction primitivement non thrombotique des petites veines centrolobulaires hépatiques qui débute dans les 2 à 3 premières semaines post-greffe dans 5 à 20 % des cas. Elle est définie par la présence des critères suivants : hépatomégalie douloureuse, prise de poids, hyperbilirubinémie ; et présente quatre stades selon la classification de Bearman [17, 107] (annexe 3).
- La microangiopathie thrombotique. Elle est définie, d'un point de vue biologique, par l'association d'une anémie hémolytique microangiopathique (caractérisée par la présence de plus de 1,2 % de schizocytes dans le sang), de lactates déshydrogénases (LDH) élevées et d'une thrombopénie. Elle est gradée selon le score de Zeigler (annexe 4) [38, 155].
- les pneumopathies interstitielles
- les complications neurologiques comme la leucoencéphalopathie démyélinisante

Les complications tardives sont oculaires (cataracte), endocriniennes (thyroïdiennes, gonadiques, retard de croissance).

I.1.7 Rechute

La plupart des rechutes surviennent dans les 2 ans qui suivent la greffe, sur les cellules de l'hôte, témoignant de la persistance de cellules leucémiques résiduelles après le conditionnement. Les facteurs favorisants sont : une greffe en phase avancée de la maladie, une prophylaxie de la GVH comportant une T déplétion *ex vivo*, l'absence de GVH [149].

La prise en charge de la rechute est différente en fonction du moment de survenue par rapport à la greffe et de l'importance de cette rechute (moléculaire, caryotypique, hématologique ou clinique). L'injection de lymphocytes du donneur a transformé leur pronostic [34, 99].

On peut espérer guérir une majorité de patients par allogreffe de CSH. Cependant, malgré des avancées considérables tant en technique de transplantation qu'en soins de support, l'allogreffe de CSH reste associée à une mortalité et une morbidité élevées à court et long terme.

Depuis peu, l'impact pronostique de la surcharge en fer dans les hémopathies malignes est étudié, alors que ces patients constituent une population à risque du fait des transfusions multiples, de la pathologie sous-jacente et des procédures thérapeutiques.

I.2 Cycle du fer

A l'état physiologique, le fer est un élément essentiel dans l'organisme du fait de sa propension à capter et à céder des électrons (en passant de la forme Fe^{2+} à Fe^{3+}) et joue ainsi un rôle clé dans de nombreuses réactions biochimiques impliquant le transport d'oxygène et le transfert d'électrons [5, 65]. Sous sa forme Fe^{2+} , il est capable de catalyser des réactions générant des éléments toxiques [59] : conversion de l'hydrogène peroxydé (H_2O_2) en radicaux

libres (OH), pouvant entraîner des lésions tissulaires par oxydation des protéines, peroxydation des membranes lipidiques et modification des acides nucléiques [5, 41, 57, 65]. Ces lésions tissulaires se traduisent cliniquement surtout au niveau du foie et du cœur, où l'excès de fer se dépose essentiellement, et entraîne d'abord un dysfonctionnement puis une insuffisance organique et enfin une fibrose. La transferrine (molécule de « transport » du fer) protège le sujet en ne laissant circuler qu'une faible proportion du fer de l'organisme sous forme non liée (libre) dans le plasma. De même, lorsqu'il est lié à la ferritine (grosse molécule sphérique capable de fixer entre 4000 et 5000 atomes de fer [63], faisant de la ferritine la principale protéine de stockage du fer dans le corps [3]), le fer n'est pas capable de catalyser la formation de radicaux libres. En cas de surcharge, l'équilibre entre le fer libre et le fer lié (à la ferritine et la transferrine) est rompu et la quantité de fer libre augmente.

La balance entre le fer circulant et intracellulaire est étroitement régulée dans le corps humain [5]. Environ 1 à 2 mg de fer sont apportés chaque jour par l'alimentation. Le fer circule dans le plasma sous forme liée à la transferrine et, à l'état d'homéostasie, il y a très peu de fer libre circulant. La majorité du fer (soit environ 60-70 %) est incorporée à l'hémoglobine dans les globules rouges, le reste est stocké dans les hépatocytes, la myoglobine et les cellules macrophagiques réticuloendothéliales. Et enfin, 1 à 2 mg de fer est perdu chaque jour au niveau de la peau et de l'intestin, et chez les femmes par les menstruations. Il n'existe pas chez l'homme de mécanisme d'excrétion physiologique du fer en excès ; l'homéostasie est régulée en premier lieu par le niveau d'absorption intestinale du fer, lui-même contrôlé par l'hepcidine [48]. Il s'agit d'une hormone régulatrice du métabolisme du fer, découverte en 2001, qui intervient d'une part sur le degré d'absorption duodénale du fer (pour l'inhiber) et d'autre part sur le degré de recyclage dans le courant sanguin du fer macrophagique provenant de l'érythrophagocytose (pour l'inhiber également) [112]. L'hepcidine est elle-même régulée par la protéine HFE. En 1996, les principales mutations de la protéine HFE, impliquée dans les hémochromatoses génétiques ont été mises en évidence par Feder *et al.* [42].

Comparée aux petites quantités de fer apportées par l'alimentation, un concentré de globules rouges (CGR) contient 200 à 250 mg de fer et une accumulation -sans surcharge encore- peut commencer à apparaître après 10 à 20 CGR transfusés [116].

I.3 Surcharge en fer liée aux transfusions

La surcharge en fer secondaire aux transfusions est bien connue dans les hémoglobinopathies, thalassémies majeures et drépanocytoses ; elle entraîne des complications hépatiques (fibrose portale, cirrhose), cardiaques (insuffisance ventriculaire gauche, coronaropathies), pancréatiques (intolérance glucidique) [61, 132]. L'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse contribuent à l'accumulation de fer par stimulation des mécanismes régulateurs de l'organisme tels que l'absorption intestinale. Avant l'introduction des traitements chélateurs, les cardiomyopathies et fibroses hépatiques secondaires étaient les principales causes de décès chez les enfants atteints de thalassémie majeure [26, 118]. Chez les patients transfusés, en l'absence de chélation, l'accumulation de fer dans les tissus peut débuter dès un à deux ans mais l'insuffisance hépatique et/ou cardiaque qui en découle ne sera perceptible cliniquement qu'à partir de dix ans [61, 116], en l'absence d'autre facteur de risque comme l'alcool ou les hépatites virales. L'évaluation de cette surcharge par le dosage de la ferritine dans le sang et la mesure de la concentration du fer hépatique (après biopsie) permettent de prédire ces complications ; elles peuvent être évitées si l'on maintient une ferritinémie inférieure à 1500 ng/ml par un traitement chélateur [141].

I.4 Surcharge en fer et greffe de moelle

Le seul traitement curatif de la β -thalassémie homozygote est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [142] mais une surcharge en fer pré-greffe est un facteur de mauvais pronostic. Il a été montré que les meilleures chances de succès de cette thérapeutique étaient réunies chez des patients jeunes (âgés de moins de 17 ans), régulièrement transfusés, ayant bénéficié d'un traitement chélateur du fer par déferrioxamine, afin que les lésions tissulaires soient minimales avant la greffe. Trois groupes de risque ont été individualisés (classification de Pesaro) basés sur la taille de l'hépatomégalie, la présence ou non d'une fibrose portale et d'un traitement chélateur correctement conduit ou non [98] ; la morbidité et la mortalité étant statistiquement moins élevées dans le groupe où aucun des éléments n'est

présent [97]. En général la surcharge en fer secondaire aux transfusions de concentrés de globules rouges (CGR) survient chez l'adulte à partir de 100 à 150 unités administrées alors qu'en cas d'autogreffe ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 50 à 60 CGR suffisent [108, 128]. D'autres mécanismes entraînant une surcharge interviennent.

Des troubles de l'absorption intestinale du fer sont en cause, en rapport avec la toxicité directe de la chimiothérapie ou de la réaction du greffon contre l'hôte sur la muqueuse digestive d'une part [79], et avec la pathologie sous-jacente d'autre part *via* la dysérythropoïèse (érythropoïèse inefficace) présente dans certaines hémopathies comme les myélodysplasies.

Il est aussi bien établi que la chimiothérapie et la radiothérapie entraînent une augmentation du fer libre dans le sang par plusieurs mécanismes indépendants des transfusions de CGR : sous-utilisation du fer par inhibition de l'érythropoïèse [23], relargage du fer intracellulaire après destruction des cellules médullaires, hépatiques, tumorales. Plusieurs études ont mis en évidence l'accumulation de fer dans le plasma dans ce contexte : Gordon *et al.* ont observé, chez 88 patients, une augmentation significative du fer libre, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine à partir de J-4 à J-2 d'une autogreffe de CSH alors qu'ils étaient en cours de conditionnement par chimiothérapie et radiothérapie pour des hémopathies malignes [54] ; Sahlstedt *et al.*, Dürken *et al.* ont également mesuré la quantité de fer libre dans le plasma de respectivement 10 et 40 patients allogreffés : le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritinémie augmentent parallèlement à l'apparition de fer libre, mesuré par un test à la bléomycine (la capacité de la bléomycine à dégrader l'ADN en présence d'ions ferriques est à la base de la mesure du fer non lié à la transferrine ou à la ferritine dans le plasma [131]). Ces paramètres, normaux avant le conditionnement (entre J-10 et J-7), sont élevés dès J0 et persistent plusieurs semaines après la greffe [37, 130]. Les résultats sont comparables en cas de chimiothérapie intensive seule pour leucémie aiguë [53, 60]. Cette hémochromatose secondaire peut persister des années au décours de la transplantation [62, 67, 78, 91, 108, 129, 137, 138, 145]. Dans une étude rétrospective portant sur 169 patients allogreffés à Nancy, la probabilité pour qu'un sujet n'ait pas normalisé sa charge ferrique était de 92 % à 1 an, de 50 % à 8 ans ; les facteurs diminuant les chances de normalisation de cette surcharge après la greffe étaient le sexe féminin, l'âge, le nombre de transfusions sanguines effectuées avant et après la greffe, l'incompatibilité ABO mineure ou majeure, le diagnostic (leucémies aiguës, tumeurs solides, hémoglobinopathies), les greffes à haut risque, l'existence d'une surcharge importante avant la greffe et la microangiopathie thrombotique [144].

Evens *et al.* ont résumé les différents mécanismes pouvant induire une toxicité du fer dans un contexte de greffe de CSH dans le schéma suivant [41, 57] :

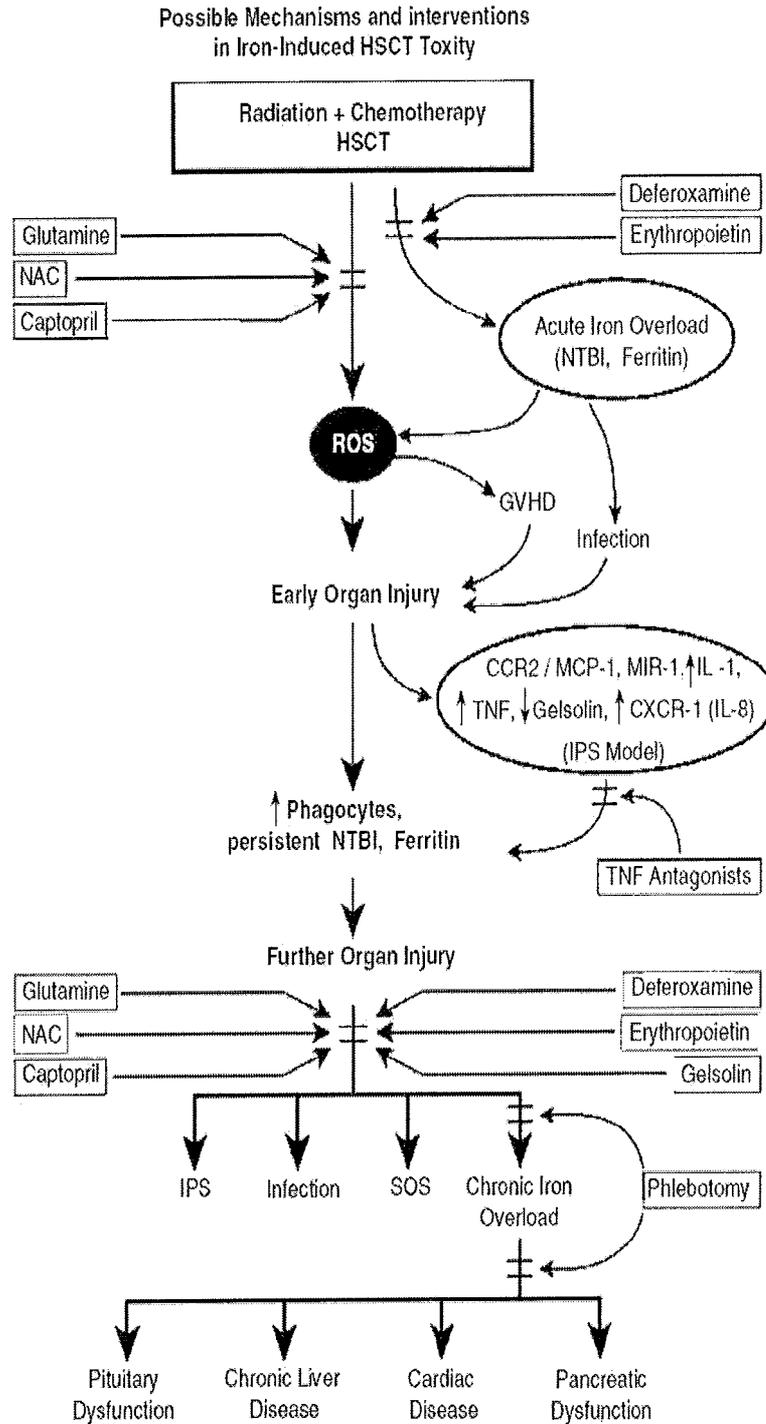


Figure 2 Possible mechanisms and interventions in iron-induced HSCT toxicity. MIR-1 = macrophage inflammatory protein-1a; CCR-2 = chemokine receptor 2; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; NAC = *N*-acetylcysteine; NTBI = non-transferrin-bound iron; ROS = reactive oxygen species; TNF = tumor necrosis factor; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; IPS = idiopathic pneumonia syndrome; GVHD = graft-versus-host disease; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; CXCR-1 = IL-8 specific CXC receptor.

Figure 1 : Mécanismes pouvant induire une toxicité du fer en cas de greffe de moelle

I. 5 Surcharge en fer et complications post-greffe

Depuis quelques années, le rôle du fer et sa potentielle toxicité dans les transplantations de CSH ont fait l'objet de plusieurs travaux [104]. Des complications précoces (< 1 an post-greffe) et tardives (> 1 an post-greffe) ont été associées à une surcharge en fer.

I.5.1 Complications précoces

Les complications précoces comprennent :

- I.5.1.1 Toxicité hépatique

Elle est en rapport avec la toxicité directe du fer libre et du conditionnement sur les hépatocytes.

- Maladie veino-occlusive (MVO), tant chez les adultes que chez les enfants [72, 110]. Kallianpur a notamment montré un risque plus élevé de MVO chez les patients allogreffés porteurs d'une mutation C282Y sur le gène de l'hémochromatose, même à l'état hétérozygote [76]. On pourrait discuter l'intérêt d'une recherche systématique.
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) [126]. Dans une étude rétrospective portant sur 265 patients allogreffés pour hémopathies malignes, Eisfeld et *al.* ont montré, en analyse multivariée, un lien étroit entre GVH, ferritine et transfusion ($p = 0,009$) [39]. Mais une surcharge en fer peut aussi mimer un tableau de GVH aiguë hépatique comme l'ont mis en évidence Kamble et son équipe chez 4 patients allogreffés ayant bénéficié d'une biopsie hépatique et dont l'évolution a été favorable sous saignées [79].

- I.5.1.2 Infections

Une susceptibilité accrue aux infections est constatée tant après autogreffe qu'allogreffe [109, 126]. Le fer est un cofacteur majeur pour les différentes voies métaboliques utilisées par les micro-organismes pathogènes et par l'hôte lui-même,

c'est un élément essentiel de la réponse immunitaire innée [133]. La surcharge en fer altère les capacités de phagocytose et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et monocytes, inhibe l'activité des cellules Natural Killer d'une part [146] ; d'autre part, un grand nombre de micro-organismes ont besoin de fer pour leur croissance [150] et ont développé différentes stratégies pour capter le fer libre [27], entre autre *Aspergillus fumigatus* [66]. Plusieurs études rapportent en effet la surcharge en fer comme un facteur de risque indépendant d'infection fongique : Kontoyiannis *et al.* ont décrit qu'une majorité de patients allogreffés ou traités pour hémopathies malignes (70 %), avec une aspergillose pulmonaire invasive, avait une augmentation du fer intramédullaire par rapport à un groupe contrôle ($p < 0,001$) [81]. Iglesias-Osma *et al.*, qui se sont basés sur les dosages plasmatiques du fer, de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine pour évaluer la surcharge en fer, trouvaient des résultats similaires [70]. Altès *et al.* rapportent une série de 59 patients décédés au décours d'une autogreffe ou d'une allogreffe de CSH pour hémopathies malignes : 4/32 (12 %) patients avec une concentration hépatique en fer $< 150 \mu\text{mol/g}$ de poids sec et 10/27 (37 %) avec une concentration hépatique en fer $> 150 \mu\text{mol/g}$ présentaient une aspergillose invasive à l'autopsie ($p < 0,035$) [4]. D'autres micro-organismes, comme les mucors [100] ou le *Staphylococcus epidermidis* sont également décrits. Von Bonsdorff *et al.* ont même montré que l'ajout de fer dans du plasma inoculé par *S. epidermidis*, à une concentration ne permettant qu'une faible croissance, abolissait l'effet inhibiteur du sérum sur la croissance des bactéries, et parallèlement l'addition d'apotransferrine (capable de chélater le fer libre) la restaurait [148].

- I.5.1.3 Pronostic

Il est moins favorable : il émerge des données, tirées d'études rétrospectives, qu'une hyperferritinémie pré-greffe augmente la mortalité non liée à une rechute après greffe autologue ou homologue. La surcharge en fer a été évaluée, dans ces études, par le dosage de la ferritine. La valeur du seuil au-delà duquel la survie globale et la survie sans événement étaient diminuées est variable, entre 1000 et 2500 ng/ml [44, 55, 101, 102, 114]. Dans l'étude d'Armand *et al.*, 543 patients allogreffés pour hémopathies malignes sont répartis en 4 quartiles, le quatrième, qui correspond au groupe de patients avec une ferritine $> 2515 \text{ ng/ml}$, présente, par rapport aux trois autres, une survie globale et sans événement moins bonnes ($p < 0,001$), une toxicité liée au

traitement (TRM) plus importante ($p < 0,005$) et un risque de rechute similaire [12]. Cette équipe a même établi un score pronostique après analyse rétrospective de 455 patients atteints d'hémopathies malignes (leucémies aiguës ou myélodysplasies) avant allogreffe de CSH. En analyse multivariée, cinq paramètres sont discriminants : l'âge, la pathologie sous-jacente, le statut à la greffe, la cytogénétique et la ferritinémie [13]. Storey *et al.* se basent à la fois sur la ferritine (> 1000 ng/ml) mais aussi sur le nombre de transfusions de CGR et une mesure semi-quantitative du fer dans la moelle pour établir un autre score pronostique [136].

I.5.2 Morbidité tardive

Elle est principalement due à l'accumulation de fer au niveau hépatique et cardiaque, mais aucune étude n'a décrit le rôle de cette surcharge dans la pathogenèse de la cardiomyopathie, de la fibrose et de la cirrhose chez les patients allogreffés pour hémopathies malignes.

- I.5.2.1 Toxicités hépatique et cardiaque

Les anomalies des fonctions hépatiques, témoins d'une maladie chronique du foie, ont été souvent rapportées au décours d'une transplantation médullaire [62, 67, 79, 103, 108, 145]. Jusqu'à un certain stade, la fibrose hépatique et la cardiomyopathie sont réversibles avec un traitement chélateur du fer administré à des enfants au décours d'une allogreffe pour thalassémie [10, 105].

- I.5.2.2 Infections

L'hémochromatose secondaire augmente également le risque d'infections fongiques à distance de la greffe [81, 109].

- I.5.2.3 Mortalité

Par contre son impact sur la mortalité (non liée aux rechutes) n'a pas été étudié. Seuls Kaloyannidis *et al.* ont montré, dans une série de 127 patients allogreffés pour hémopathies malignes, un risque de rechute à 5 ans pour les patients présentant une surcharge en fer et recevant un traitement chélateur (déferrioxamine) de 22 % versus 53 % pour les patients avec une surcharge en fer mais non traitée ($p < 0,003$), ce

bénéfice étant restreint au sous-groupe des hémopathies myéloïdes (76 patients). En analyse multivariée, pour les patients avec une surcharge non traitée, le risque de rechute à 5 ans est de 60 % versus 33 % pour les patients ne présentant pas de surcharge, soit avec une ferritinémie < 2000 ng/ml dans cette étude ($p < 0,04$) [77].

I.6 Évaluation de la surcharge en fer

Chez les patients allogreffés pour des hémopathies autres que les thalassémies, il a été rapporté des surcharges en fer persistantes à la fois avant la transplantation, précocement au décours mais également à distance de celle-ci [144]. La concentration hépatique en fer est le meilleur élément prédictif de la charge ferrique dans l'organisme [7, 121], mais la procédure est invasive et risquée [6] par rapport au dosage plasmatique de la ferritine, facilement accessible et reproductible en pratique courante, mais moins spécifique.

I.6.1 Paramètres biologiques

De nombreuses études ont tenté de définir quels paramètres biologiques sont les plus représentatifs de cette surcharge.

- I.6.1.1 Dosage de la ferritine

Rencontrée surtout dans le cytoplasme des cellules du système réticuloendothélial, il était autrefois admis que la ferritine n'apparaissait pas dans le plasma ou les liquides extracellulaires dans des conditions normales. Cependant, le développement d'une technique radio-immunoenzymatique sensible, par Addison *et al.* en 1972, a permis de montrer que la ferritine est un constituant de tout sérum humain normal [1]. A travers ceci et d'autres travaux, il a été établi que la concentration en ferritine était directement proportionnelle aux réserves totales de fer dans le corps. Il en découle que la détermination des concentrations en ferritine sérique est devenu un outil de diagnostic commun, simple, dans l'évaluation de la charge en

fer [1, 71, 144, 151], même dans un contexte de greffe de CSH. En effet, l'équipe de Majhail *et al.* a observé une corrélation modérée entre la ferritinémie et la concentration hépatique en fer chez les patients présentant une surcharge en fer au décours d'une allogreffe de CSH [103].

La plupart des séries ou cas cliniques rapportés se sont basés sur le dosage plasmatique de la ferritine avant la greffe pour définir la surcharge ferrique [12, 55, 101, 102, 114]. Il s'agit d'un bon marqueur, facilement dosable et pertinent avant la greffe (puisque'il n'y a pas dans ce contexte de syndrome inflammatoire ou infectieux – qui constituerait alors une contre-indication à la procédure – pouvant augmenter la ferritine et donc surévaluer la quantité de fer).

- I.6.1.2 Autres dosages

Cependant, le dosage du fer libre, non lié à la transferrine, est plus spécifique des dysfonctionnements hépatiques liés à l'accumulation du fer, dans le cadre les leucémies aiguës et greffe de CSH [62], sachant que la cause la plus fréquente d'anomalies des fonctions hépatiques après transplantation est la surcharge en fer [67]. En 1981, Brissot *et al.* ont comparé les différentes méthodes indirectes d'évaluation de la charge ferrique avec des dosages directs du fer sur les biopsies hépatiques de 271 patients (103 avec une hémochromatose génétique, 39 avec une cirrhose alcoolique, 54 avec une maladie alcoolique du foie sans cirrhose, 13 avec une hépatopathie non alcoolique et 62 avec diverses pathologies); ils en conclurent que la meilleure méthode était le test de chélation à la déferrioxamine ($r = 0,88$, $p < 0,01$), la ferritinémie, un peu moins performante, présentait cependant une bonne corrélation ($r = 0,8$, $p < 0,01$) avec la concentration hépatique en fer [24]. Il semble que les dosages biochimiques du fer intrahépatique et intramédullaire réalisés sur les biopsies soient bien corrélés entre eux chez des patients décédés entre J50 et J100 après allogreffe de CSH [137]; et qu'une concentration hépatique en fer excédant 350 à 400 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec est corrélé à une élévation des transaminases, reflet d'une souffrance hépatique chez des adultes multi-transfusés dans un contexte d'anémie acquise [75].

I.6.2 Imagerie

En raison du risque de complications, la biopsie hépatique percutanée ou par voie transjugulaire n'est pas toujours réalisable, surtout en cas de nécessité d'évaluation répétée de la surcharge en fer.

Les progrès en imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis d'évaluer couramment et avec précision la quantité de fer intrahépatique. C'est une technique sensible à l'existence du fer au sein des tissus [135] avec une spécificité et une sensibilité supérieures à la tomodensitométrie. Guyader *et al.*, dans leur étude publiée en 1992, ont comparé les résultats de ces deux examens chez 23 patients présentant une hémochromatose génétique, avec ceux obtenus chez 24 sujets contrôles sans surcharge ferrique : ils ont noté une hypodensité sur la tomodensitométrie des patients porteurs d'hémochromatose mais n'ont pas pu trouver de corrélation entre la concentration hépatique en fer et cette diminution ; par contre une corrélation a été mise en évidence entre les valeurs de l'IRM et les dosages biochimiques réalisés sur les biopsies hépatiques [58]. Dans certains cas, en tenant compte du rapport entre les valeurs retrouvées au niveau du foie et celles retrouvées au niveau de la rate, l'IRM avait une spécificité de 96 % et une sensibilité de 78 %. Depuis, les progrès réalisés en IRM ont permis d'améliorer sa sensibilité, proche de 90 % [40]. Elle permet désormais de détecter des surcharges en fer minimales de 60 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec, soit environ deux fois la normale qui est de 36 $\mu\text{mol/g}$ [46]. Récemment Brittenham *et al.*, dans le cadre d'un travail international conduit par le National Institut of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK), et Jensen *et al.* ont fait la revue des techniques d'évaluation du fer chez l'homme et, il en ressort clairement que la méthode de référence non invasive, en pratique clinique courante, est l'IRM [25, 73].

C'est actuellement l'un des meilleurs examens non invasifs d'évaluation de la quantité de fer dans le foie chez l'enfant [52, 82] et chez l'adulte [47, 52], les résultats étant bien corrélés au fer intrahépatique évalué par biopsie. Dans le cadre d'une transplantation de CSH, la ferritine est corrélée à la quantité de fer dans le foie en IRM, essentiellement en séquence T2* comme l'ont montré l'étude prospective de Rose *et al.* sur 65 patients allogreffés pour hémopathies malignes ($r = 0,55$, $p = 0,001$) [129], l'étude de Au *et al.* chez 20 patients allogreffés pour hémopathies malignes également ($p = 0,038$) [14] et l'étude d'Angelucci *et al.* chez 47 patients allogreffés pour thalassémie majeure [8]. Cette corrélation est vraie tant qu'il n'y a pas de fibrose hépatique. Cependant d'autres études sont plus réservées et montrent que la

ferritine n'est pas un marqueur aussi pertinent que l'IRM hépatique et cardiaque en post-greffe [106] ou en cas de chélation [74] pour apprécier la surcharge en fer.

Le SQUID (*superconducting quantum interference device*) ou susceptibilité biomagnétique est la méthode non invasive la plus fiable pour évaluer la quantité de fer dans le foie. Il s'agit d'un dispositif de mesure se basant sur les propriétés magnétiques du fer lié à la transferrine et à l'hémosidérine [25, 45], mais les mesures sont limitées au foie et à la rate, la procédure est lourde et il n'existe que quatre appareils dans le monde.

Parmi ces méthodes, aucune n'est complètement satisfaisante. L'utilisation de deux ou plus, combinées, est souvent nécessaire pour évaluer la surcharge en fer et sa répartition dans les différents organes [151]. En général, l'association d'une méthode directe, basée sur la détection du fer dans les tissus (par biopsie ou par une technique non invasive comme l'IRM) avec une méthode indirecte, comme la concentration plasmatique de la ferritine, est performante.

II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'allogreffe de CSH est souvent le seul traitement curateur pour les patients atteints de leucémies aiguës, de myélodysplasies ou de pathologies encore plus rares telles que certains déficits immunitaires ou maladies de surcharge. L'évolution post-greffe est hétérogène, influencées par de nombreux facteurs liés au patient lui-même, à la pathologie sous-jacente et au conditionnement.

Il est apparu intéressant de faire le point dans la série des patients traités à Nancy sur l'impact pronostique que peut avoir la surcharge en fer pré-greffe maintenant que nous disposons d'examen non invasifs, fiables pour l'évaluer et de traitements chélateurs efficaces mieux tolérés ; et par ailleurs sur la corrélation entre la concentration hépatique en fer à l'IRM et la ferritinémie.

Nous avons cherché à déterminer :

- la corrélation entre les dosages de ferritine et l'évaluation de la quantité de fer dans le foie par l'IRM hépatique
- la prévalence des surcharges hépatiques en fer avant la greffe
- l'impact pronostique d'une surcharge en fer pré-greffe sur :
 - o la survie globale à un et deux ans
 - o la survie sans événement à un et deux ans
 - o la mortalité liée à la toxicité du traitement (TRM) à un et deux ans

en analyses univariées et multivariées (par rapport aux autres facteurs influençant la survie)

- l'impact pronostique d'une surcharge en fer pré-greffe sur les complications post-greffes suivantes :
 - o réaction du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa) et chronique (GVHc) et plus particulièrement au niveau hépatique
 - o maladie veino-occlusive (MVO)

- microangiopathie thrombotique (MAT)
- infections (bactériennes, mycosiques, virales)
- les rechutes

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

III.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée comparative.

III.2 Population et échantillonnage

La population source est constituée par l'ensemble des patients, adultes et enfants, allogreffés au CHU de Nancy dans le secteur de transplantation médullaire du service d'onco-hématologie pédiatrique, enregistrés consécutivement dans la base informatique de données de séquelles de greffe du Professeur Bordigoni depuis 1981 (base de données constitué sous Excel).

L'échantillon sur lequel ce travail a porté, correspond aux patients pour lesquels nous disposons toujours d'un dosage de la ferritine, soit allogreffés entre juin 1996 et janvier 2008, et le plus souvent d'une IRM hépatique avant la greffe. Les sujets atteints d'une hémoglobinopathie ont été exclus de l'analyse, l'impact d'une surcharge en fer pré-greffe dans ce contexte étant déjà connu.

III.3 Recueil des données de référence

La base de données sources contient des informations complétées par un recueil spécifique effectué dans les dossiers médicaux de greffe et de consultations de chaque patient.

III.3.1 Facteurs pronostiques testés

Nous avons retenu différents éléments pour l'analyse de survie.

- III.3.1.1 Caractéristiques cliniques
 - o Âge du receveur à la greffe
 - o Degré de compatibilité HLA entre le donneur et le receveur
 - o Compatibilité ABO
 - o Statut CMV du couple donneur/ receveur
 - o Diagnostic
 - o Délai entre le diagnostic et la greffe

- III.3.1.2 Caractéristiques de la prise en charge
 - o Niveau de risque de la greffe
 - o Source du greffon
 - o Type de conditionnement
 - o Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire

- III.3.1.3 Mesure de la surcharge en fer
 - o Dosage de la ferritine

Les intervalles de référence des concentrations en ferritine pour le laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire du CHU de Nancy avec le test Access® pour la ferritine (référence 33020, Beckman Coulter®) sont variables en fonction du sexe : pour les hommes de 23,9 à 336,2 ng/ml, pour les femmes de 11 à 306,8 ng/ml. Il existe une corrélation positive significative entre l'âge et les concentrations en ferritine chez les filles mais pas chez les garçons [32]. Il n'y a cependant pas de normes spécifiquement pédiatriques définies au CHU de Nancy, mais si l'on compare avec les valeurs de référence données par d'autres publications, on constate que les normes pédiatriques pour les enfants entre 6 mois et 15 ans sont très proches de celles des adultes. Par exemple, dans le *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* de P.Lanzkowsky, les valeurs données sont : pour les enfants de 7 à 140 ng/ml, pour les femmes de 12 à 150 ng/ml et pour les hommes de 15 à 200 ng/ml [84].

Le test Access® Ferritin, utilisé par le laboratoire du CHU de Nancy, est un test immunoenzymatique à deux sites (« type sandwich ») : un échantillon est déposé avec un conjugué anticorps anti-ferritine-phosphatase alcaline (enzyme mettant en jeu une réaction produisant un composé coloré) et des particules magnétiques sensibilisées avec des complexes anticorps anti-souris-anticorps anti-ferritine. La ferritine contenue dans le plasma (hépariné) se lie aux anticorps monoclonaux anti-ferritine immobilisés sur la phase solide tandis que le conjugué anticorps anti-ferritine-enzyme réagit avec les différents sites antigéniques sur les molécules de ferritine. Après incubation dans une cuvette réactionnelle, les matériels liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique tandis que les matériels non liés sont éliminés par lavage. Puis, un substrat chimio-luminescent est ajouté et la lumière générée par la réaction est mesurée par un luminomètre. La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration de ferritine présente dans l'échantillon. Elle est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points en mémoire.

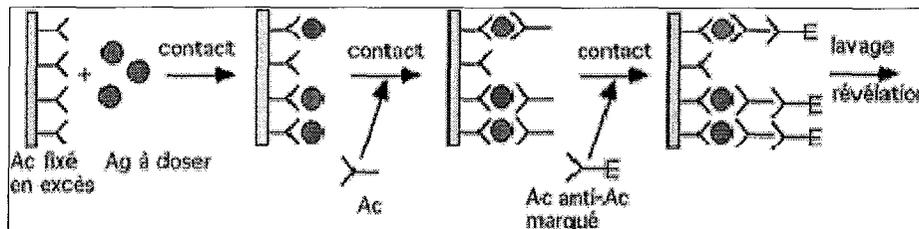


Figure 2 : Schéma d'un dosage immunoenzymatique

o Mesure du fer intrahépatique par IRM

Le fer contenu dans les hépatocytes est responsable d'un déphasage très rapide des spins et donc d'un raccourcissement important de T2 qui annule rapidement le signal, il en résulte une hypo-intensité. La mesure, par ROI (regions of interest), du signal du foie et des muscles paraspinaux permet de calculer le rapport foie sur muscle, ce dernier décroît proportionnellement à l'importance de la charge hépatique en fer [21, 46].

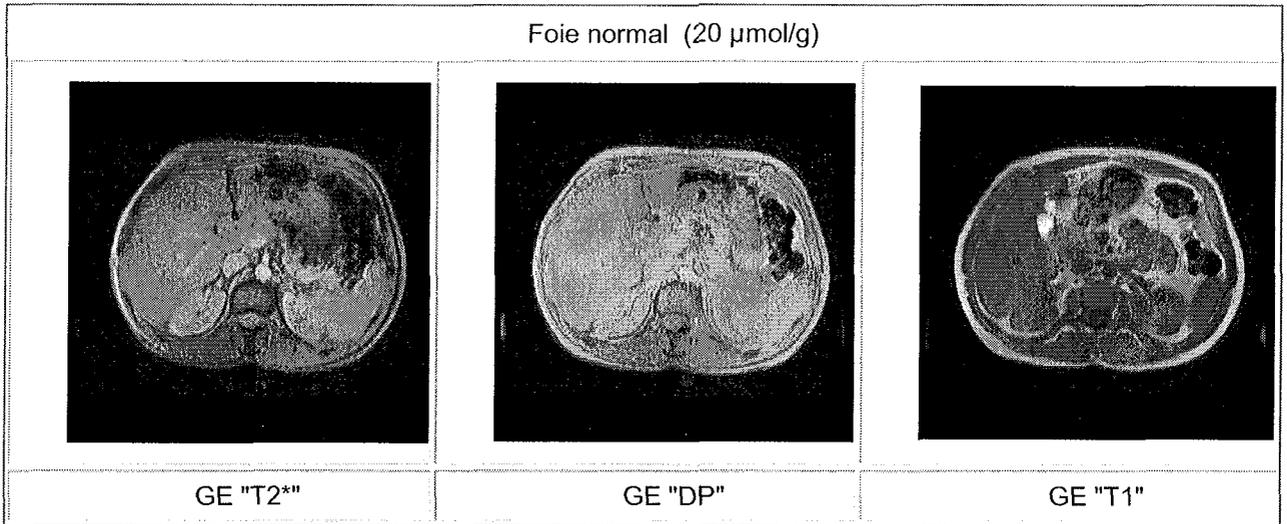


Figure 3 : Mesure de la concentration en fer hépatique par l'IRM, foie normal
 GE : Gradient-Echo, DP : Densité de Protons

Ce sont les séquences en écho de gradient qui sont les plus sensibles pour évaluer les charges ferriques hépatiques modérées car elles comportent un rephasage moins performant ne compensant pas les hétérogénéités locales du champ magnétique (on parle alors de T2* au lieu de T2). L'utilisation de ces séquences avec un T2 long, donnant une pondération en T2*, a permis d'abaisser le seuil de détection [46, 143] par rapport à des séquences en écho de spin pondérées en T2 [58]. Cette technique est utilisée pour évaluer les faibles surcharges (40-100 $\mu\text{mol/g}$) ou les surcharges modérées (100-200 $\mu\text{mol/g}$).

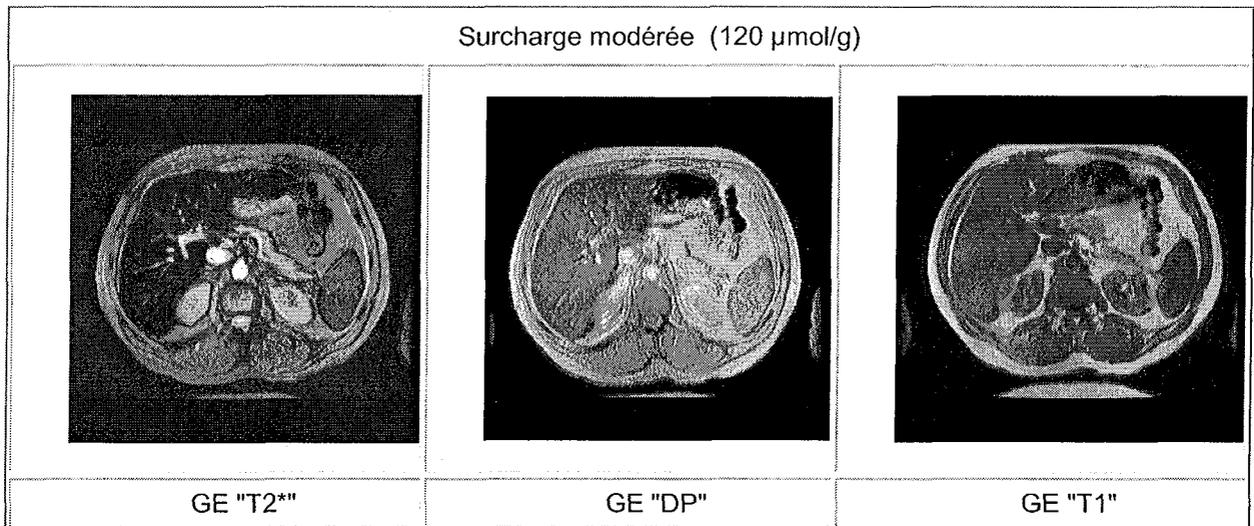


Figure 4 : Mesure de la concentration en fer hépatique par l'IRM, surcharge modérée
 GE : Gradient-Echo, DP : Densité de Protons

Par contre, pour les surcharges majeures ($> 200 \mu\text{mol/g}$), il est nécessaire de recourir à une séquence moins sensible à la présence du fer avec les séquences en écho de spin et un temps de relaxation très court (avec les séquences en écho de gradient, le signal est totalement effondré au dessus de $300 \mu\text{mol/g}$) [22, 46, 58].

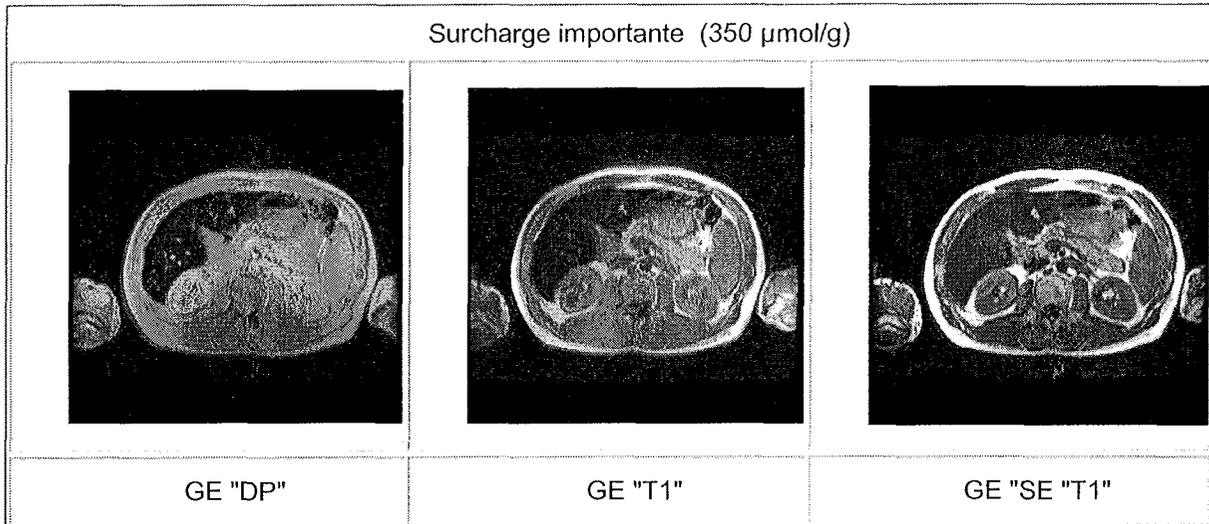


Figure 5 : Mesure de la concentration en fer hépatique par l'IRM, surcharge importante
 GE : Gradient-Echo, DP : Densité de Protons, SE : Spin Echo

Par ailleurs, les autres corps ferro-magnétiques (cobalt, nickel, manganèse), qui pourraient interférer, n'interviennent pas en pathologie hépatique. L'IRM présente également l'avantage de pouvoir détecter l'une des complications majeures de l'hémochromatose qu'est l'hépatocarcinome.

Les mesures de la concentration hépatique en fer ont été réalisées avec l'IRM de l'hôpital de Brabois.

o Seuils

Nous avons établi un seuil de ferritinémie à 1600 ng/ml . Il s'agit du seuil moyen parmi les études publiées (figure 35), au-delà duquel il a été mis en évidence des complications post-greffe ou une survie moindre.

Pour la concentration du fer intrahépatique à l'IRM, nous avons fixé le seuil à $100 \mu\text{mol/g}$ de foie sec, ce qui correspond à la limite inférieure de la définition des surcharges modérées.

III.3.2 Événements post-greffe pris en compte

- La survenue d'une GVH aiguë dans les 100 premiers jours suivants la greffe,
- la survenue d'une GVH chronique, soit au-delà des 100 premiers jours post-greffe,
- la survenue d'une GVH hépatique,
- la survenue d'une maladie veino-occlusive,
- la survenue d'une microangiopathie thrombotique,
- la survenue d'une rechute,
- la survenue d'un décès lié à la greffe ou non, au décours de la transplantation.

III.4 Analyse statistique

Nous rappelons que les objectifs de cette étude sont d'évaluer la fréquence de survenue des différents événements post-greffe (GVH, MVO, MAT, infections, rechute, décès) en fonction du degré de la surcharge en fer pré-greffe (concentration de la ferritine dans le sérum et mesure du fer hépatique en IRM).

L'impact pronostique d'une surcharge en fer mais également des éléments pré-greffe détaillés ci-dessus (âge du receveur, diagnostic, délai entre le diagnostic et la greffe, groupe de risque, type de greffe, source du greffon, compatibilité ABO, statut CMV, type de conditionnement) et post-greffe (GVH aiguë et chronique) ont été inclus dans l'analyse multivariée.

L'analyse a consisté en 1) la description brute des données recueillies ; 2) l'étude de la concordance des mesures obtenues par le dosage de la ferritine et par l'IRM ; 3) l'étude de l'association entre la ferritine et la présence au décours de la greffe, d'une infection, d'une GVH aiguë, d'une GVH chronique, d'une MAT, d'une MVO ; 4) l'étude des facteurs susceptibles d'influencer la survie globale, la survie sans événement et la mortalité toxique des patients greffés, à un et deux ans de la greffe.

- 1) Les variables qualitatives ont été exprimées par leur pourcentage, les variables quantitatives par leur moyenne, leur médiane et leur écart-type.
- 2) La concordance a été évaluée par le calcul du coefficient Kappa de Cohen et de son intervalle de confiance (IC) à 95%. Pour interpréter la concordance, nous nous sommes appuyés sur la classification proposée par Landis et Koch en 1977 [83] :

Concordance	Kappa
Excellente	> 0,81
Bonne	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,41
Médiocre	0,40 - 0,21
Mauvaise	0,20 – 0,0

Figure 6 : Interprétation de la concordance selon la classification de Landis et Koch

- 3) Le test T de Student a été utilisé pour effectuer les comparaisons de moyennes.
- 4) La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour représenter graphiquement la fonction de survie globale, de survie sans évènement et de mortalité liée à la toxicité du traitement. Le test du Log Rank (analyse univariée) et le modèle de Cox (analyse multivariée) ont permis d'étudier l'effet des différents paramètres testés individuellement puis indépendamment les uns des autres sur la survie des patients. La date d'origine était la date de greffe.

Pour l'ensemble des analyses effectuées, une valeur du seuil de significativité p du test $\leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

L'analyse statistique a été réalisée avec le soutien de C. Baumann (AHU), épidémiologiste au service d'épidémiologie et d'évaluation clinique, centre d'épidémiologie clinique CEC-INSERM, Hôpital Marin, CHU de Nancy.

IV. RÉSULTATS

IV.1 Caractéristiques de la population étudiée

(annexe 6)

Au total, deux cents vingt-quatre patients, allogreffés entre juin 1996 et janvier 2008, parmi trois cents quatre-vingts seize greffés pendant la même période ont été inclus dans cette étude. Les dix porteurs d'une hémoglobinopathie ont été exclus de l'analyse (l'impact négatif d'une surcharge en fer pré-greffe dans ce contexte étant connu) et les autres ont été retenus s'ils avaient eu au moins un dosage de ferritine (et parfois une IRM pré-greffe).

IV.1.1 En pré-greffe

- IV.1.1.1 Âge du receveur à la greffe

Il y a, dans cette étude, 86 (38 %) enfants et 138 (62 %) adultes, soit une moyenne d'âge de 27 ans.

- IV.1.1.2 Diagnostic

Les indications de greffe sont variables. Elles comprennent de nombreuses hémopathies malignes, qui représentent la majeure partie des greffes : leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), syndromes myélodysplasiques (SMD), leucémies myélomonocytaires chroniques juvéniles (LMMCJ), leucémies myéloïdes chroniques (LMC), syndromes myéloprolifératifs (SMP) chromosome Philadelphie négatif (Phi-), leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), lymphomes hodgkiniens et non hodgkinien (LMNH), myélomes multiples. Ces indications comprennent aussi des tumeurs solides (sarcomes d'Ewing, rhabdomyosarcomes), des hémopathies non malignes (aplasies médullaires idiopathiques, maladie de Fanconi, déficits immunitaires) et d'autres maladies héréditaires (lymphohistiocytoses familiales, leucodystrophies métachromatiques,

maladies de Hurler, amégacaryocytoses). La répartition des diagnostics présentés par les patients est la suivante (annexe 5) :

- Leucémies aiguës : 127 (57 %), dont 89 (40 %) LAM et 38 (17 %) LAL
- SMD : 12 (5 %)
- LMMCJ : 13 (6 %)
- LMC : 13 (6 %)
- SMP Phi- (thrombocytémies essentielles et splénomégalies myéloïdes) : 4 (2 %)
- LLC : 4 (2 %)
- Lymphomes : 20 (9 %), dont 12 (5,4 %) maladie de Hodgkin et 8 (3,6 %) lymphomes malins non hodgkiniens
- Myélomes : 4 (2 %)
- Tumeurs solides : 2 (1 %)
- Aplasies médullaires (idiopathiques, hémoglobinuries paroxystiques nocturnes, maladies de Fanconi) : 9 (4 %)
- Maladies héréditaires : 15 (6,6 %) dont 9 (4 %) déficits immunitaires (DICV, syndrome de Wiskott Aldrich)
- Autres (leucémie myélomonocytaire chronique –LMMC–, prolifération Large Granular Lymphocyte –LGL–) : 2 (1 %)

- IV.1.1.3 Délai entre le diagnostic et la greffe

Il est calculé pour l'ensemble des patients, y compris les pathologies non cancéreuses, ce qui explique sa longueur de 23 mois en moyenne mais de 348 jours en médiane.

- IV.1.1.4 Groupe de risque

Les greffes à haut risque sont déterminées par le diagnostic initial (maladies malignes) et le statut de la maladie avant la greffe (au-delà de la première rémission complète pour les hémopathies malignes, au-delà de la phase chronique pour les LMC ou en cas de rémission partielle pour les tumeurs solides). Elles se répartissent de la façon suivante :

- Greffes à haut risque : 108 (48 %)
- Greffes à bas risque : 116 (52 %)

- IV.1.1.5 Ferritinémie pré-greffe
 - moyenne : 1742 ng/ml
 - minimum : 13 ng/ml
 - maximum : 13157 ng/ml

- IV.1.1.6 Mesure de la concentration hépatique en fer par IRM avant la greffe
 - Effectif concerné : 168 (75 %) patients
 - moyenne : 147 $\mu\text{mol/g}$ foie sec
 - minimum : 5 $\mu\text{mol/g}$ foie sec
 - maximum : 350 $\mu\text{mol/g}$ foie sec

- IV.1.1.7 Type de greffe

On note la répartition suivante :

 - Allogreffes géno-identiques : 103 (46 %)
 - Allogreffe phéno-identiques : 88 (39 %), dont 38 (17 %) 10/10^{ème} et 50 (22 %) 9/10^{ème}
 - Allogreffe non apparentée de sang placentaire : 32 (14 %)
 - Allogreffe haplo-identique : 1

- IV.1.1.8 Source de greffon
 - Moelle : 114 (51 %)
 - Cellules souches périphériques : 76 (34 %)
 - Cellules de sang placentaire : 32 (14 %)

- IV.1.1.9 Compatibilité ABO

L'incompatibilité majeure est définie par la présence dans le plasma du receveur d'anticorps anti-A ou anti-B réactifs avec les globules rouges du donneur (par exemple, lorsque le donneur est du groupe A et le receveur du groupe O). L'incompatibilité mineure est définie par la présence dans le plasma du donneur d'anticorps anti-A ou anti-B réactifs avec les globules rouges du receveur (par exemple, lorsque le donneur est du groupe O et le receveur du groupe A) [38]. On constate la répartition suivante :

 - Compatibilité : 108 (48 %)

- Incompatibilité mineure : 46 (21 %)
 - Incompatibilité majeure : 70 (31 %)
- IV.1.1.10 Statut CMV donneur/receveur
- Donneurs positifs : 96 (43 %)
 - Receveurs positifs : 91 (41 %)
 - Couples donneur et/ ou receveur positifs : 137 (61 %)
 - Couples donneur et receveur négatifs : 87 (39 %)
- Nous avons comparé l'impact d'un statut CMV donneur et receveur négatif versus les autres couples sur la survie.
- IV.1.1.11 Conditionnement
- Myéloablatif : 117 (52 %), dont, 67 (57 %) patients avec irradiation corporelle totale (12 Gray en 6 fractions sur 3 jours) et 50 (43 %) patients avec Busulfan (dose \geq 16 mg/kg).
 - Non myéloablatif : 107 (48 %), dont 60 (56 %) patients avec Fludarabine + Melphalan et 47 (44 %) patients avec un conditionnement autre
 - Sérum anti-lymphocytaire (SAL) : faible dose (SAL Frésenius® 40mg/kg ou thymoglobulines < 7,5mg/kg) pour 106 (47 %) patients, forte dose (SAL Frésenius® 90 mg/kg ou thymoglobulines > 7,5 mg/kg) pour 45 (20 %) patients et pas de SAL pour 37 (16 %) patients

IV.1.2 En post-greffe

- IV.1.2.1 Présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH)
- GVH aiguës : 158 (71 %) dont 23 (10 %) de grade 1, 116 (52 %) de grade 2, 12 (5 %) de grade 3 et 7 (3 %) de grade 4 (annexe 1).
 - GVH aiguës hépatiques : 25 (16 %)
 - GVH chroniques : 114 (56,2 %) parmi les 203 patients évaluables à J100, dont 76 (67 %) avec une forme extensive et 38 (33 %) avec une forme limitée (annexe 2).

- IV.1.2.2 Présence d'une maladie veino-occlusive (MVO)
Elle a concerné 41 (14 %) patients.
- IV.1.2.3 Présence d'une microangiopathie thrombotique (MAT)
Neuf (4 %) patients ont présenté une MAT.
- IV.1.2.4 Infections
Les complications infectieuses étaient réparties de la façon suivante :
 - Bactériennes : 84 (37,5 %) patients, dont 40 (17,9 %) à Staphylocoque à coagulase négative
 - Mycosiques : 34 (15 %) patients dont 14 (41 %) décès
 - Virales : 61 (28 %) patients infectés par cytomégalovirus (CMV), 46 (21 %) par Epstein Bar virus (EBV), 42 (19 %) par adénovirus, 26 (12 %) par HHV6, 19 (8 %) par herpes simplex virus (HSV), 17 (8 %) par varicelle zona virus (VZV) et 46 (21 %) par des virus respiratoires (grippe, virus respiratoire syncytial...)
- IV.1.2.5 Survenue de rechute
Elle a concerné 48 (21 %) patients.
- IV.1.2.6 Mortalité
 - A 1 an : 59 (29 %) patients
 - A la date des dernières nouvelles : 84 (37,5 %) patients
 - Liés à une rechute : parmi les 84 patients, 26 (32 %) des décès sont liés à une rechute.

IV.2 Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe

Une majorité de patients présente une surcharge en fer avant la greffe.

Si on se base sur les valeurs de référence du laboratoire pour la ferritine (seuil ≥ 306 ng/ml pour les femmes et ≥ 336 ng/ml pour les hommes), 176 des 224 patients soit 78,6 % ont une surcharge en fer ; et pour l'IRM (seuil ≥ 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec), 143 des 168 patients qui ont eu cet examen soit 85,1 % ont une surcharge.

Si on se base sur les seuils précédemment choisis pour l'étude et au-delà desquels on considère que l'accumulation de fer peut être délétère, 98 des 224 patients soit 43,7 % ont une ferritine > 1600 ng/ml et 98 des 168 patients qui ont eu une IRM pré-greffe, soit 58,3 % ont une concentration hépatique en fer ≥ 100 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec.

IV.3 Corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer

L'analyse porte sur les 168 patients ayant bénéficié, avant la greffe, à la fois d'un dosage de ferritine et d'une IRM hépatique.

Plusieurs analyses statistiques ont été réalisées.

IV.3.1 Comparaison de moyennes

Parmi les 98 patients ayant une concentration hépatique en fer à l'IRM ≥ 100 $\mu\text{mol/g}$, la moyenne de ferritinémie est de 2374 ng/ml (écart type : 1796 ng/ml, minimum : 210 et maximum : 13157 ng/ml) ; parmi les 70 patients ayant une concentration hépatique en fer à l'IRM < 100 $\mu\text{mol/g}$, la moyenne de ferritinémie est de 795 ng/ml (écart type : 919 ng/ml, minimum : 16 et maximum : 5010 ng/ml) ($p < 10^{-4}$).

IV.3.2 Concordance

Il y a une concordance modérée entre ferritinémie et concentration hépatique en fer, le coefficient simple de Kappa étant à 0,43 (IC [0,29 ; 0,56]). La probabilité d'avoir une

surcharge en fer à l'IRM est assez basse (21,4 %) si la ferritinémie est ≤ 1600 ng/ml, et la probabilité que la concentration hépatique en fer à l'IRM soit < 100 $\mu\text{mol/g}$ si la ferritinémie est > 1600 ng/ml est également basse (7,7 %)

IRM ($\mu\text{mol/g}$)	Ferritine (ng/ml)		total
	< 100	≥ 100	
≤ 1600	57 (33,9 %)	36 (21,4 %)	93
> 1600	13 (7,7 %)	62 (36,9 %)	75
total	70	98	168

Figure 7 : Tableau récapitulatif de la concordance entre la ferritinémie et la concentration hépatique en fer à l'IRM

IV.3.3 Corrélation

Le calcul du coefficient de Pearson, égal à 0,68, met en évidence une bonne corrélation entre la ferritinémie et la concentration hépatique en fer à l'IRM ($p < 10^{-4}$).

Ces résultats nous permettent d'utiliser indifféremment, dans l'étude présentée ici, la ferritinémie ou la valeur de la concentration hépatique en fer à l'IRM. Nous avons choisi de se baser sur la ferritinémie, ce critère étant disponible pour un plus grand nombre de patients.

IV.4 Facteurs pronostiques et survie globale à un et deux ans de la greffe

IV.4.1 Survie globale

Le suivi est en moyenne de 23 mois avec un minimum de 1, un maximum de 145 et un écart type de 27 mois, soit une grande variabilité en fonction des malades. Plus le recul considéré est important, moins l'analyse est informative, car l'effectif considéré diminue. Ainsi, à un an de la greffe, il y a 22 sujets censurés, à deux ans de la greffe, ils sont 51.

La survie globale médiane est de 18 mois.

La survie globale à 1 an est de 71,9 %.

La survie globale à 2 ans est de 61,3 %.

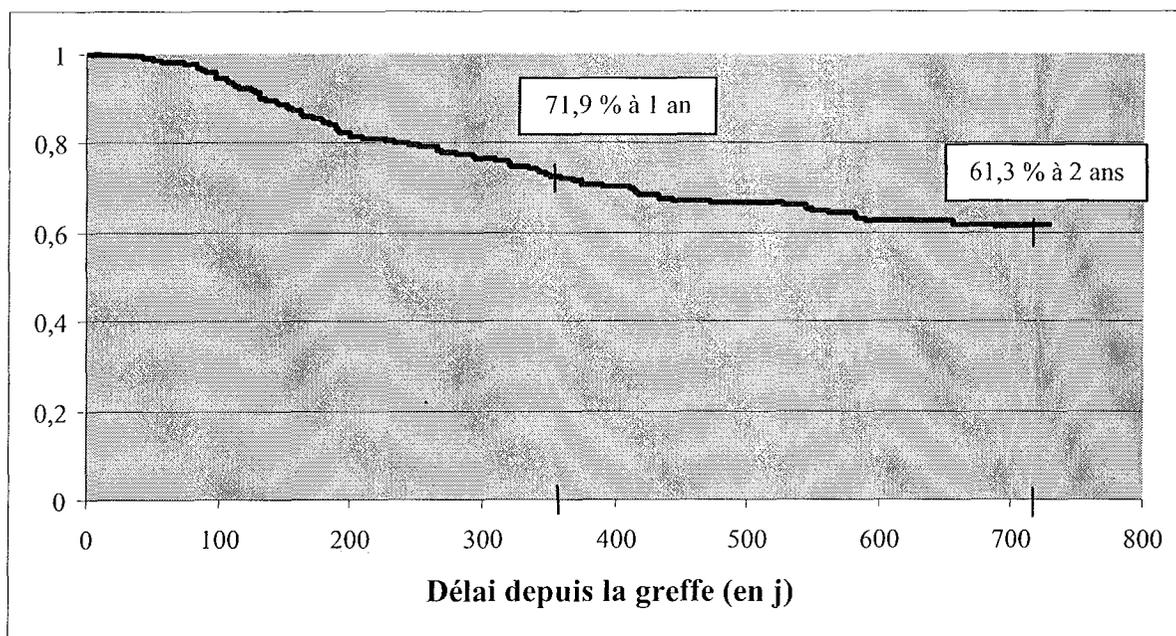


Figure 8 : Survie globale à un et deux ans

IV.4.2 Impact d'une surcharge en fer pré-greffe

Si la ferritinémie est supérieure à 1600 ng/ml, la survie à un an est de 64,8 % versus 76,8 % si la ferritinémie est inférieure ou égale à 1600 ng/ml ($p = 0,09$).

Les résultats se confirment à deux ans avec une survie de 70 % si la ferritine est inférieure ou égale à 1600 ng/ml versus 49,4 % si elle est supérieure à 1600 ng/ml ($p = 0,009$).

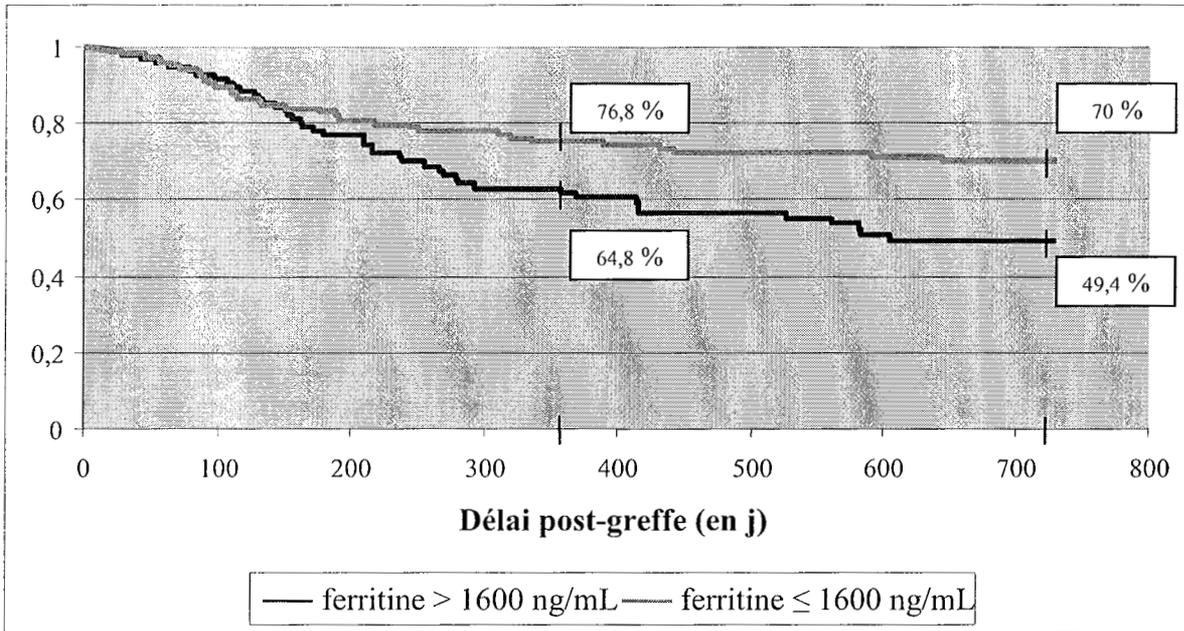


Figure 9 : Survie globale à un et deux ans en fonction du dosage de la ferritine

IV.4.3 Impact des caractéristiques cliniques

- IV.4.3.1 Âge

Pour les enfants (âge < 18 ans), la survie à un an est de 79,5 % alors que pour les adultes, elle est de 67,2 % (p = 0,07).

A deux ans, la survie globale est de 73,5 % pour les enfants versus 53,9 % pour les adultes (p = 0,01).

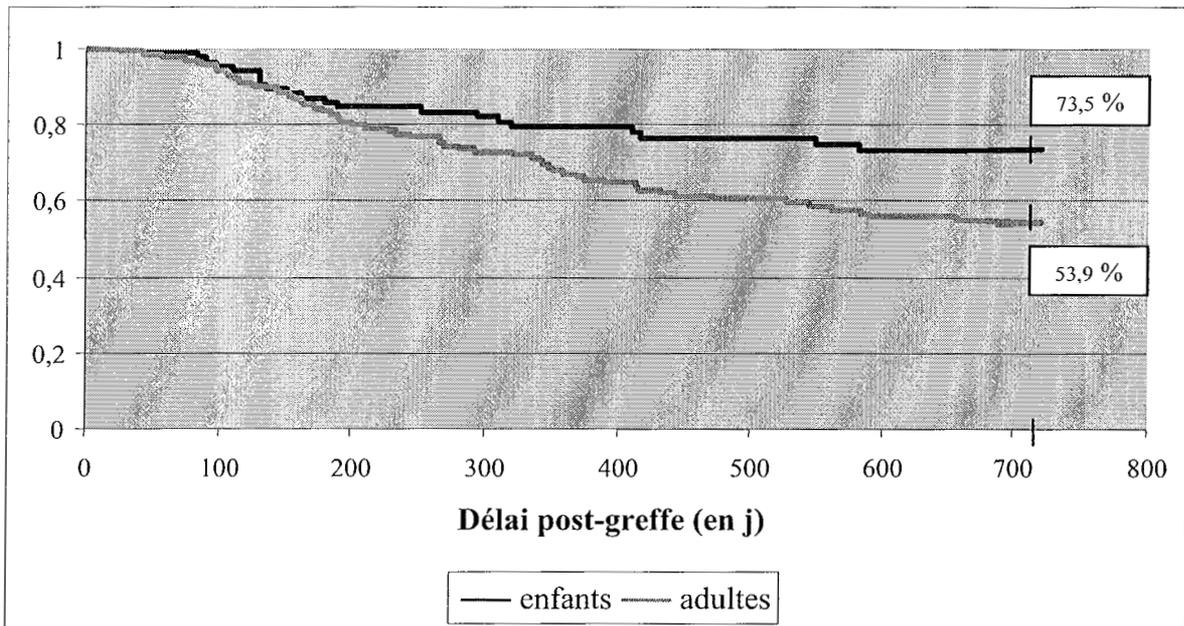


Figure 10 : Survie à deux ans en fonction de l'âge

- IV.4.3.2 Délai entre le diagnostic et la greffe

La durée médiane entre le diagnostic et la greffe est de 348 jours. Nous avons retenu cette valeur pour l'évaluation de la survie.

Si le délai entre le diagnostic et la greffe est inférieur à 348 jours, la survie à un an est de 77,5 % ; si le délai est supérieur à 348 jours, la survie à un an passe à 66,4 % ($p = 0,06$).

A deux ans, la survie est de 70,9 % si le délai entre le diagnostic et la greffe est inférieur à 348 jours, versus 52,5 % s'il est supérieur ($p = 0,01$).

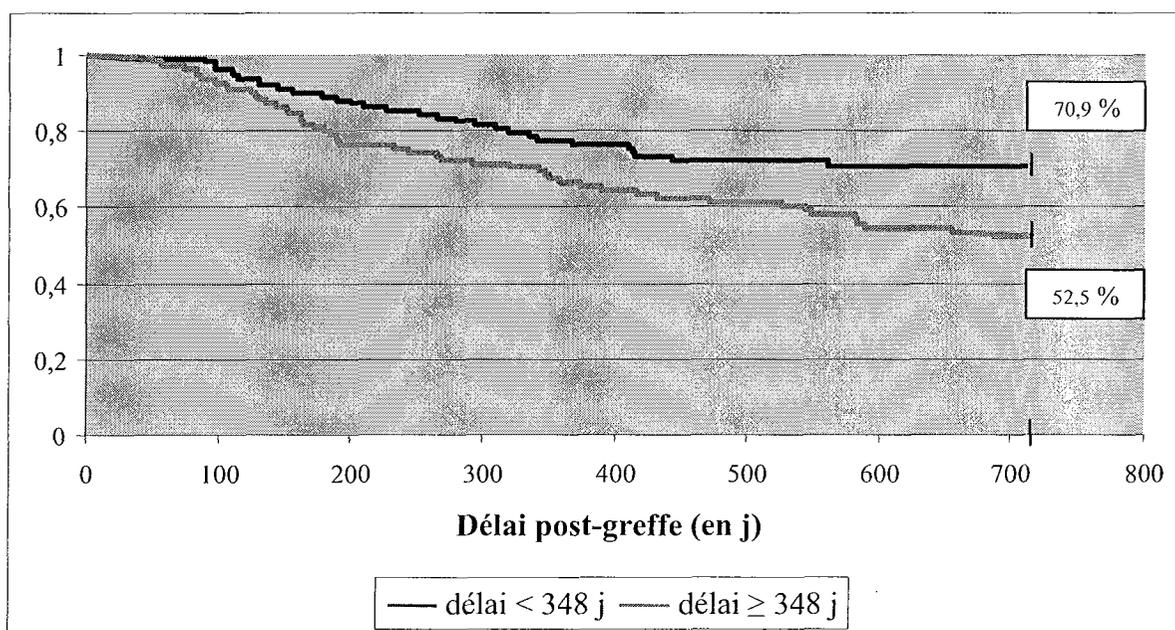


Figure 11 : Survie à deux ans en fonction du délai entre le diagnostic et la greffe

- IV.4.3.3 Type de greffe

On distingue deux groupes de risque : les greffes géno-identiques et phéno-identiques 10/10^{ème} avec respectivement des survies à un an de 80,9 et 78,6 % versus les greffes phéno-identiques 9/10^{ème} et les greffes de sang placentaire avec respectivement des survies à un an de 59,2 et 56,2 % ($p = 0,01$).

On retrouve des résultats similaires à deux ans avec une survie de 71,3 % dans le groupe des greffes géno-identiques, 61,9 % dans le groupe des greffes phéno-identiques 10/10^{ème}, 49,7 % dans le groupe des greffes phéno-identiques 9/10^{ème} et 40,7 % dans le groupe des greffes de cordon ($p = 0,005$).

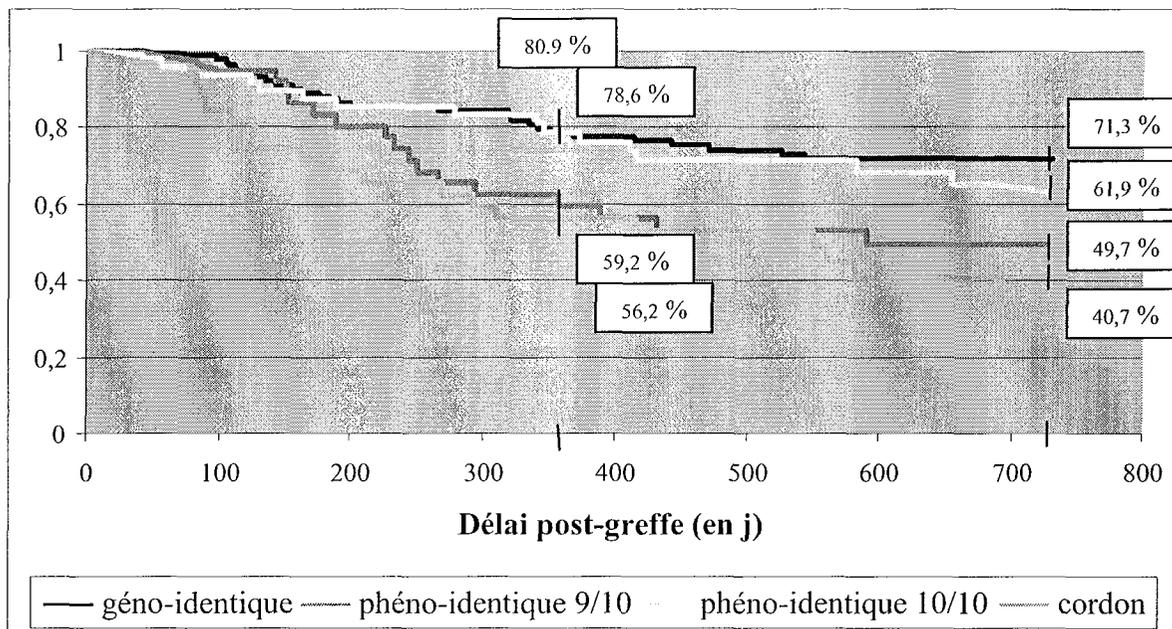


Figure 12 : Survie à un et deux ans en fonction du degré de compatibilité de la greffe

- IV.4.3.4 Compatibilité ABO

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de survie entre les différents groupes de compatibilité ABO (compatible, incompatibilité mineure ou majeure), à un an ($p = 0,49$) et à deux ans ($p = 0,34$).

- IV.4.3.5 Statut CMV

La survie à un an pour les couples donneur et receveur CMV négatif est de 80,1 %, versus 66,4 % pour les couples donneur et/ou receveur CMV positif ($p = 0,038$).

Les résultats sont similaires à deux ans avec une survie globale de 72,2 % pour les couples donneur et receveur CMV négatif et de 53,9 % pour les couples donneur et/ou receveur CMV positif ($p = 0,01$).

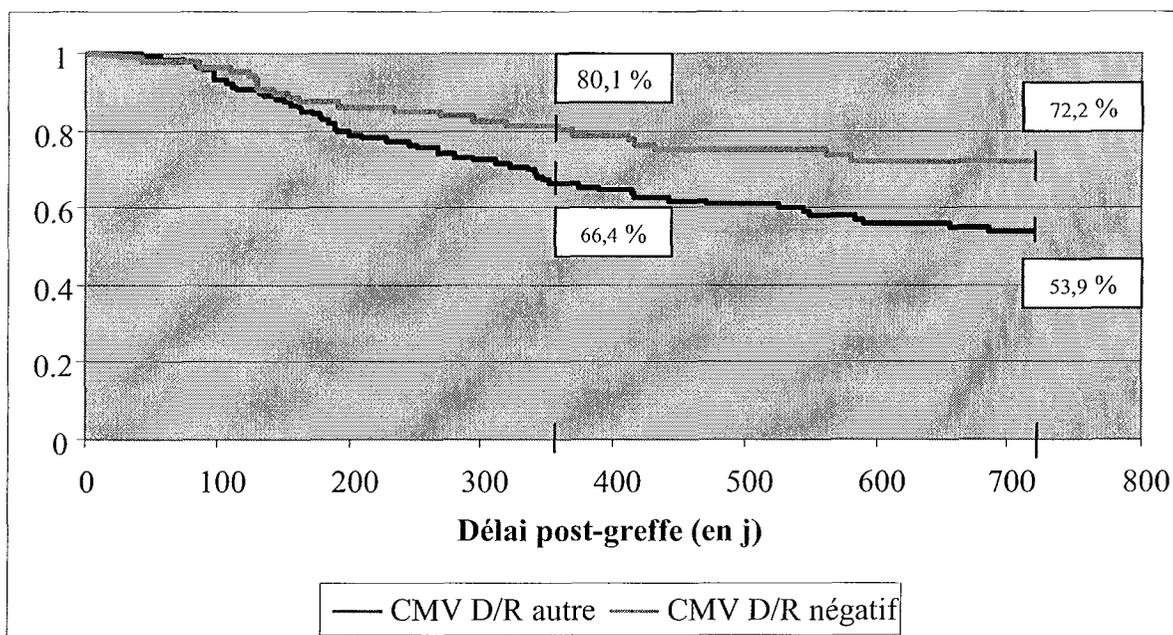


Figure 13: Survie à un et deux ans en fonction du statut CMV du couple donneur/ receveur

IV.4.4 Impact des caractéristiques de la prise en charge

- IV.4.4.1 Groupe de risque

Dans le groupe des greffes à bas risque, la survie à un an est de 80,4 % versus 62,5 % dans le groupe des greffes à haut risque ($p = 0,004$).

A deux ans, la survie est de 69,8 % dans le groupe des greffes à bas risque versus 51,7 % dans le groupe des greffes à haut risque ($p = 0,004$).

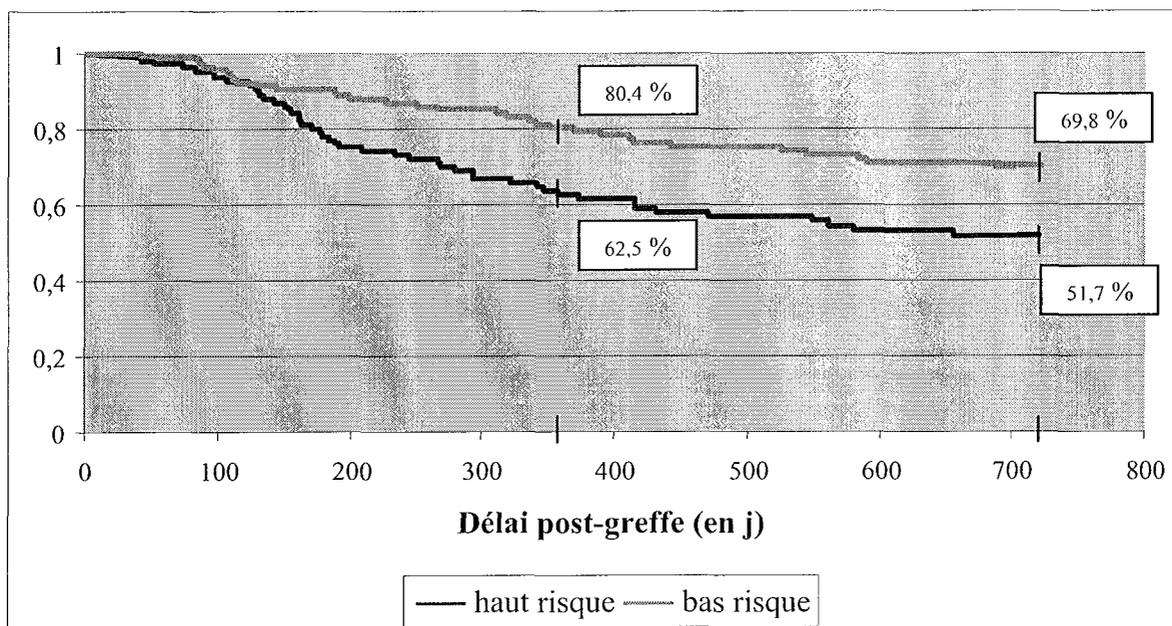


Figure 14 : Survie à un et deux ans en fonction du niveau de risque de la greffe

- IV.4.4.2 Source du greffon

La survie à un an dans le groupe de patients allogreffés avec des cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse est de 77,8 % ; dans le groupe de patients allogreffés avec des cellules souches périphériques est de 68,9 % et dans le groupe de patients allogreffés avec du sang placentaire est de 56,2 % ($p = 0,08$).

A deux ans, les différences entre les trois groupes de patients persistent mais n'est pas statistiquement significatif : survie de 66,8 % en cas de greffe de moelle, de 60,8 % en cas de greffe de cellules souches périphériques et de 40,7 % en cas de greffe de sang placentaire ($p = 0,08$).

- IV.4.4.3 Type de conditionnement

La survie à un an est de 77,1 % après un conditionnement à intensité réduite, moins toxique, versus 65,9 % après un conditionnement myéloablatif ($p = 0,08$).

A deux ans, il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de survie entre un conditionnement myéloablatif ou à intensité réduite ($p = 0,18$), la toxicité initiale d'un conditionnement myéloablatif pouvant étant nivelée par le risque de rechute après un conditionnement à intensité réduite.

- IV.4.4.4 Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de TRM à un ($p = 0,28$) et deux ans ($p = 0,27$) en fonction de l'utilisation ou non de SAL.

IV.4.5 Événements post-greffe

- IV.4.5.1 Survenue d'une GVH aiguë

On distingue trois profils différents : en l'absence de GVH aiguë ou en cas de grade 1 ou 2, la survie à un an est respectivement de 77,2 %, 64,9 % et 75,7 % ; en cas de GVH aiguë de grade 3, la survie à un an est de 58,3 % et en cas de GVH aiguë de grade 4, tous les patients sont décédés à J233 ($p < 0,001$).

A deux ans, la survie est de 70,7 % en l'absence de GVH aiguë, de 59 % en cas de GVH aiguë de grade 1, de 60,3 % en cas de grade 2 et de 58,3 % en cas de grade 3 ($p < 0,0001$).

Comme tous les patients ayant présenté une GVH aiguë de grade 4 sont décédés à J233, la puissance statistique du test est très importante.

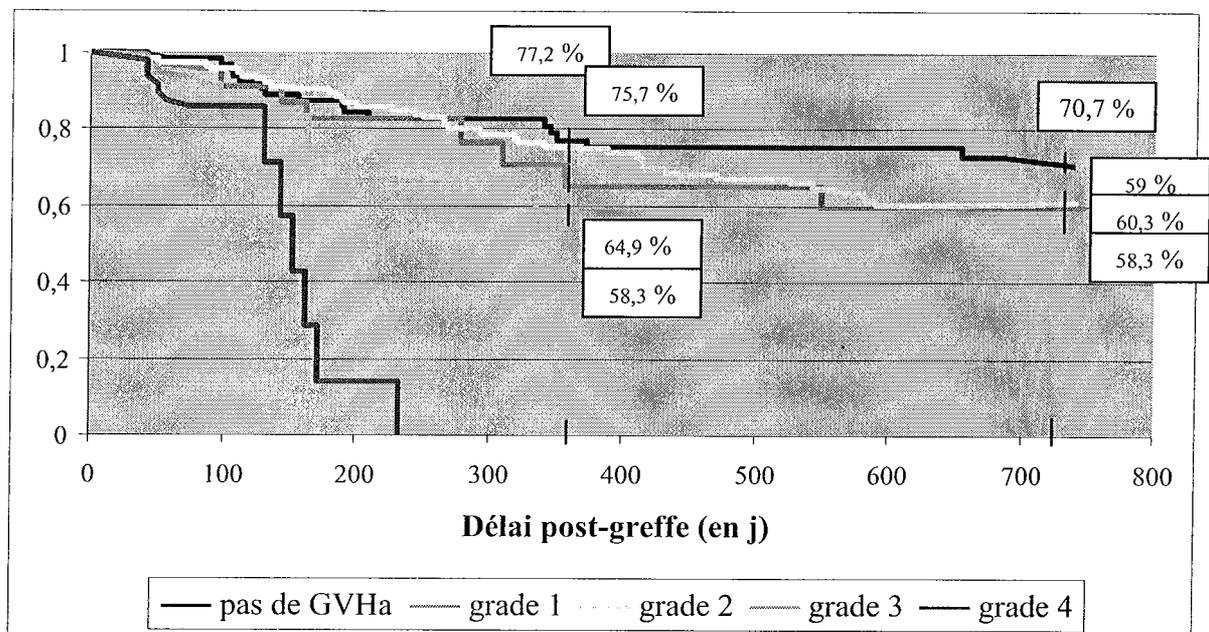


Figure 15: Survie à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH aiguë

- IV.4.5.2 Survenue d'une GVH chronique

La survie à un an est de 80 % en cas de GVH chronique versus 63,4 % en absence de GVH chronique (p = 0,0019), probablement grâce à l'effet GVL (*graft versus leukemia*).

A deux ans, la survie est de 70,7 % dans le groupe de patients qui a présenté une GVH chronique, versus 51,2 % dans l'autre groupe (p = 0,0012).

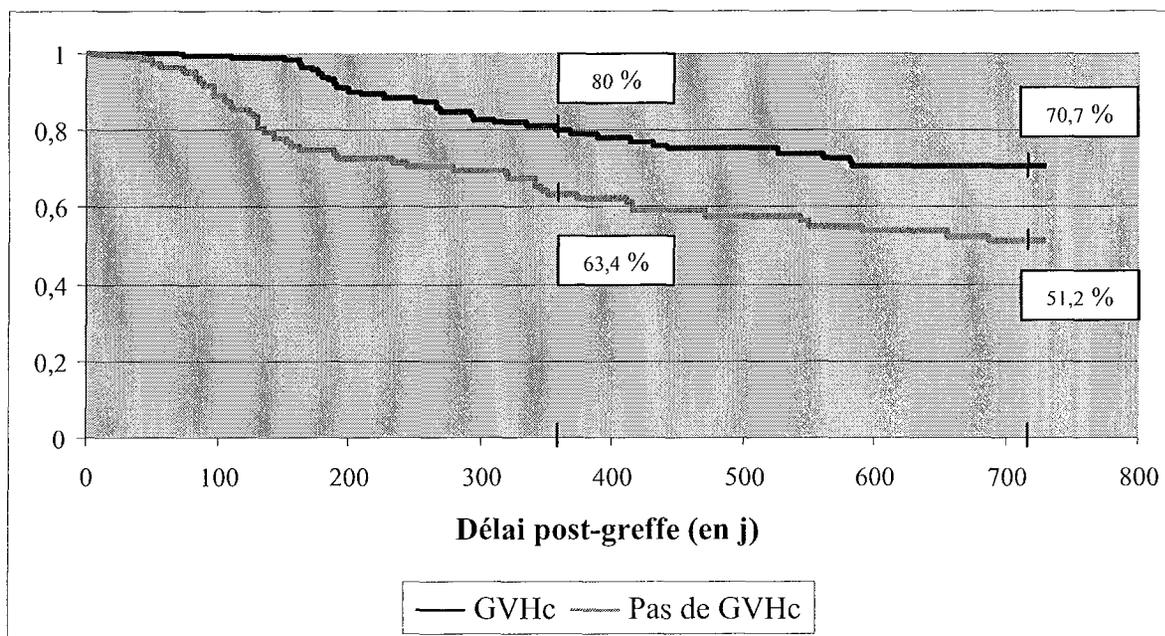


Figure 16: Survie à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH chronique

IV.5 Facteurs pronostiques et survie sans événement à un et deux ans de la greffe

IV.5.1 Survie sans événement

La survie sans événement est la survie sans rechute ni décès.

La survie sans événement médiane est de 16 mois.

A un an, elle est de 65,9 %.

A deux ans, la survie sans événement est de 56,5 %.

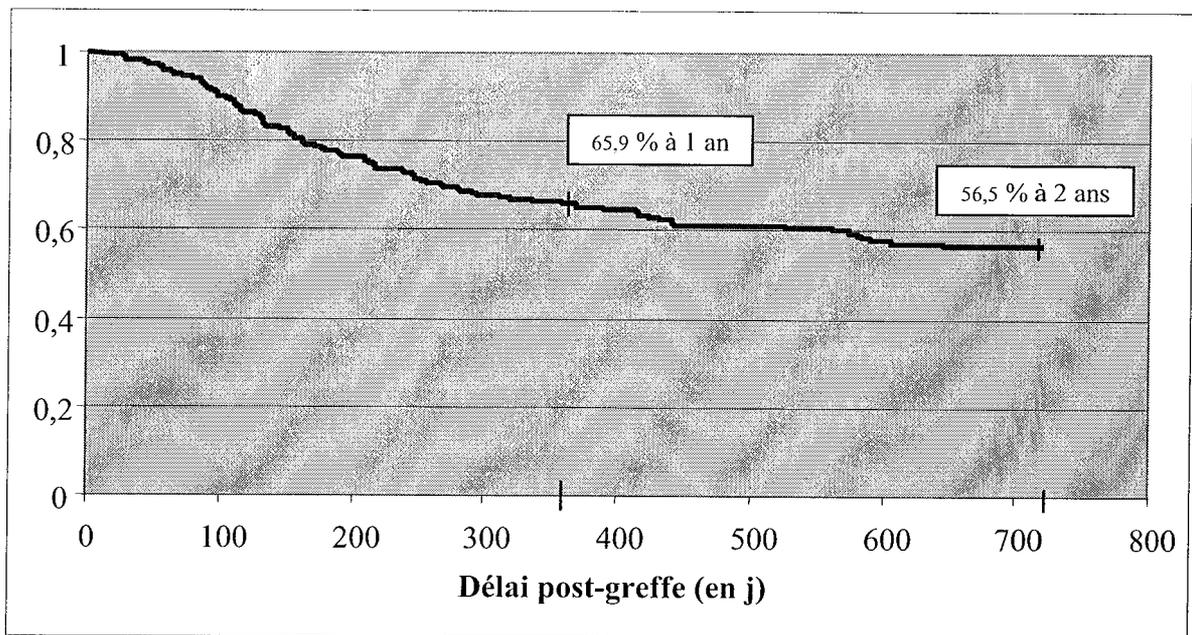


Figure 17 : Survie sans événement à un et deux ans

IV.5.2 Impact pronostique de la surcharge en fer pré-greffe

Si la ferritine est supérieure à 1600 ng/ml, la survie sans événement à un an est de 57,4 % versus 72,4 % si la ferritine est inférieure ou égale à 1600 ng/ml ($p = 0,04$).

A deux ans, la survie sans événement est de 45,9 % si la ferritine est supérieure à 1600 ng/ml versus 64,7 % si elle est inférieure ou égale à 1600 ng/ml ($p = 0,015$).

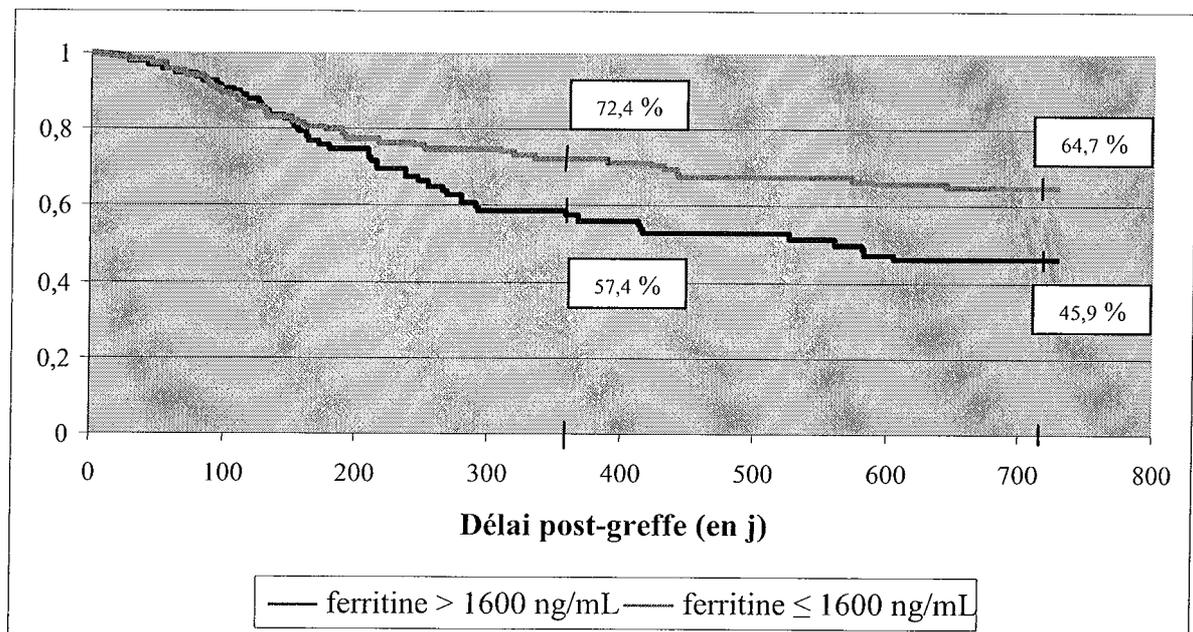


Figure 18 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du dosage de la ferritine

IV.5.3 Impact des caractéristiques cliniques

- IV.5.3.1 Âge

La survie sans événement à un an est de 73,7 % pour les enfants (< 18 ans) et de 60,9 % pour les adultes ($p = 0,06$).

A deux ans, les résultats se confirment avec une survie sans événement de 69,4 % pour les enfants versus 48,7 % pour les adultes ($p = 0,009$).

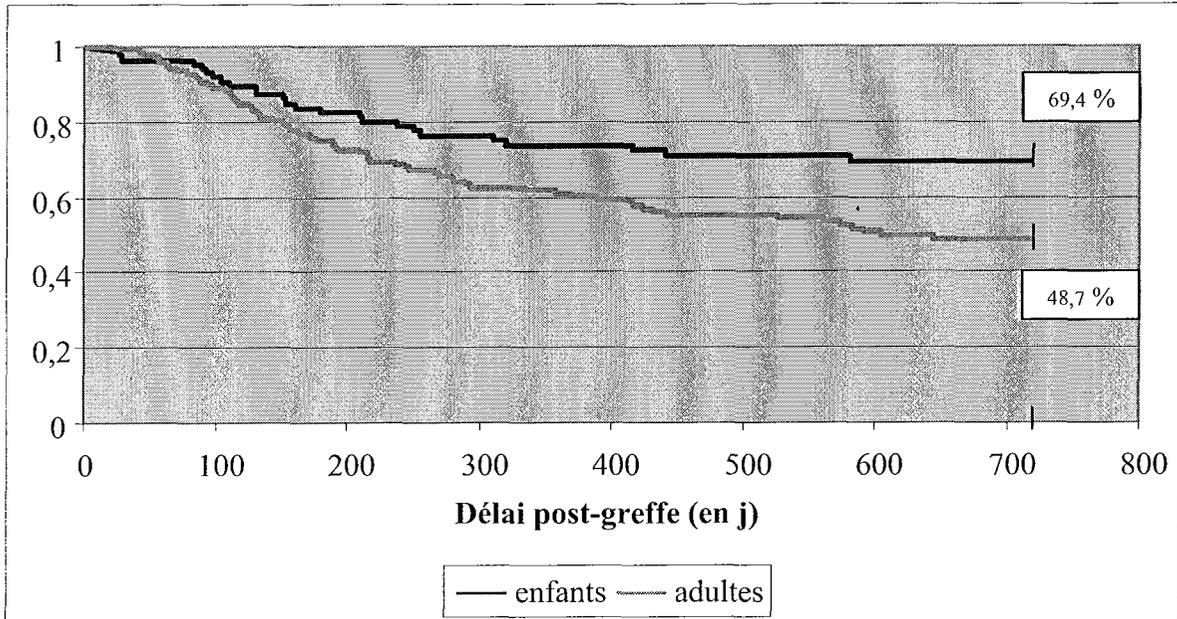


Figure 19 : Survie sans événement à deux ans en fonction de l'âge

- IV.5.3.2 Délai entre le diagnostic et la greffe

La survie sans événement à un an est de 74,2 % si le délai entre le diagnostic et la greffe est inférieur à 348 jours et de 57,4 % si le délai est supérieur ou égal à 348 jours ($p = 0,006$).

A deux ans, la survie sans événement est de 66,6 % si le délai entre le diagnostic et la greffe est inférieur à 348 jours et de 46,6 % si le délai est supérieur ou égal à 348 jours ($p = 0,003$).

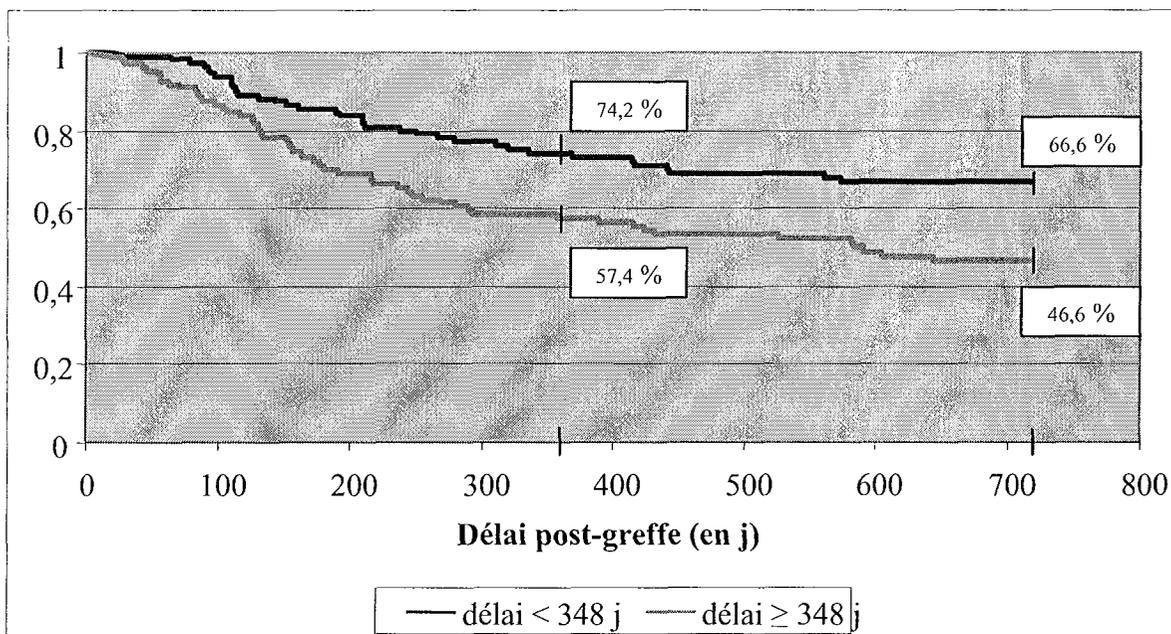


Figure 20 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du délai entre le diagnostic et la greffe

- IV.5.3.3 Type de greffe

La survie sans événement à un an est de 73,3 % en cas de greffe géno-identique, de 68,8 % en cas de greffe phéno-identique 10/10, de 53,7 % en cas de greffe phéno-identique 9/10 et de 53,1 % en cas de greffe de sang placentaire ($p = 0,1$).

A deux ans, les différences de survie sans événement entre les différents groupes de patients tend vers la significativité ($p = 0,06$) : 66,4 % en cas de greffe géno-identique, 57,6 % en cas de greffe phéno-identique 10/10, 44 % en cas de greffe phéno-identique 9/10 et 41,5 % en cas de greffe de sang de cordon.

- IV.5.3.4 Compatibilité ABO

Il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de survie entre les différents groupes de compatibilité ABO (compatible, incompatibilité mineure ou majeure), à un an ($p = 0,4$) et à deux ans ($p = 0,22$).

- IV.5.3.5 Statut CMV

La survie sans événement à 1 an est de 75,5 % pour les couples donneur et receveur CMV négatif et de 59,5 % pour les couples donneur et/ou receveur CMV positif ($p = 0,01$).

Les résultats sont similaires à deux ans avec une survie sans événement de 66 % pour les couples donneur et receveur CMV négatif et de 50,2 % pour les couples donneur et/ou receveur CMV positif ($p = 0,02$).

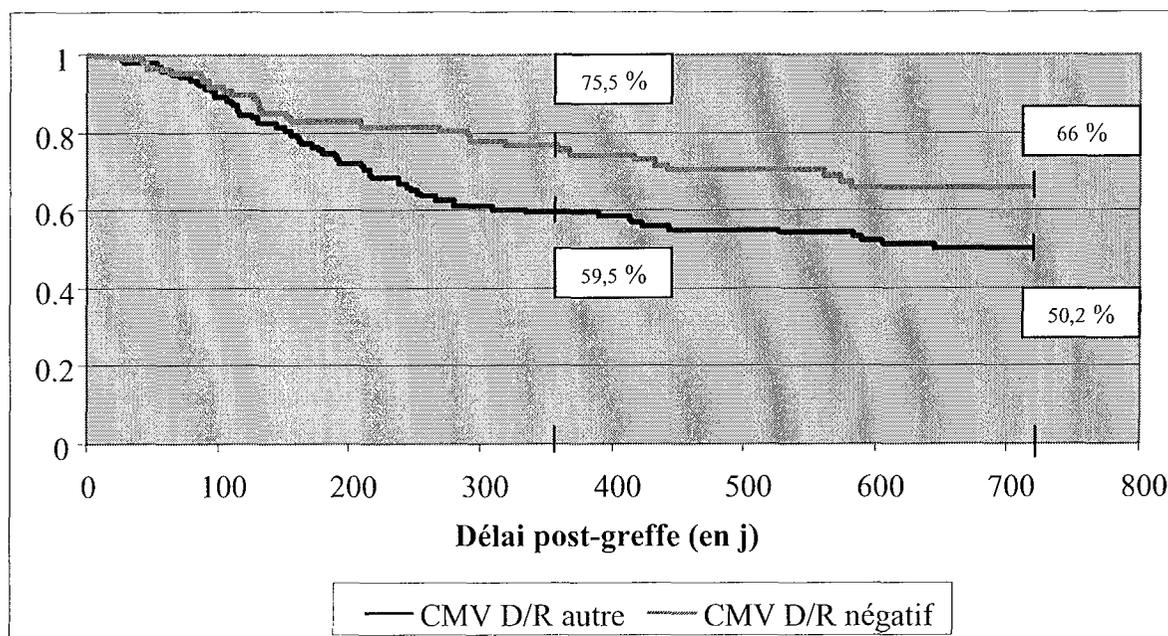


Figure 21 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du statut CMV du couple donneur/ receveur

IV.5.4 Impact des caractéristiques de la prise en charge

- IV.5.4.1 Groupe de risque

La survie sans événement à un an est de 76,1 % dans le groupe de bas risque versus 54,5 % dans le groupe à haut risque ($p = 0,0008$).

La survie sans événement à deux ans est de 65,7 % dans le groupe de bas risque et de 46,4 % dans le groupe à haut risque ($p = 0,002$).

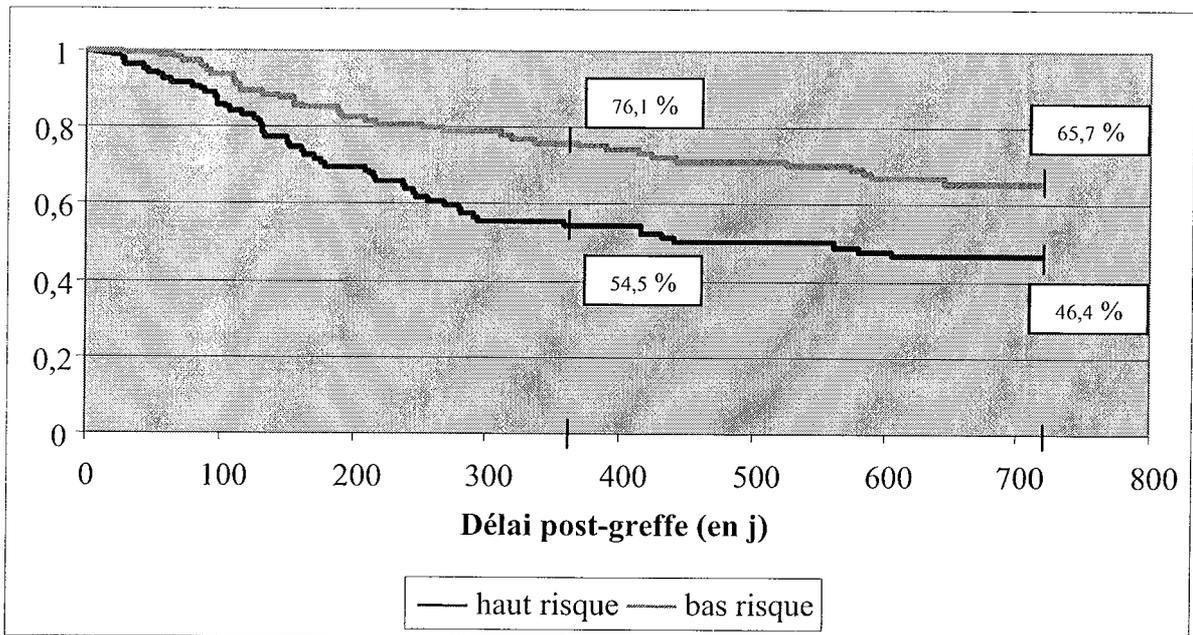


Figure 22 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du niveau de risque

- IV.5.4.2 Source du greffon

La survie sans événement à un an est de 73,7 % en cas de greffe de moelle, de 59,4 % en cas de greffe de cellules souches périphériques et de 53,1 % en cas de greffe de sang placentaire ($p = 0,02$).

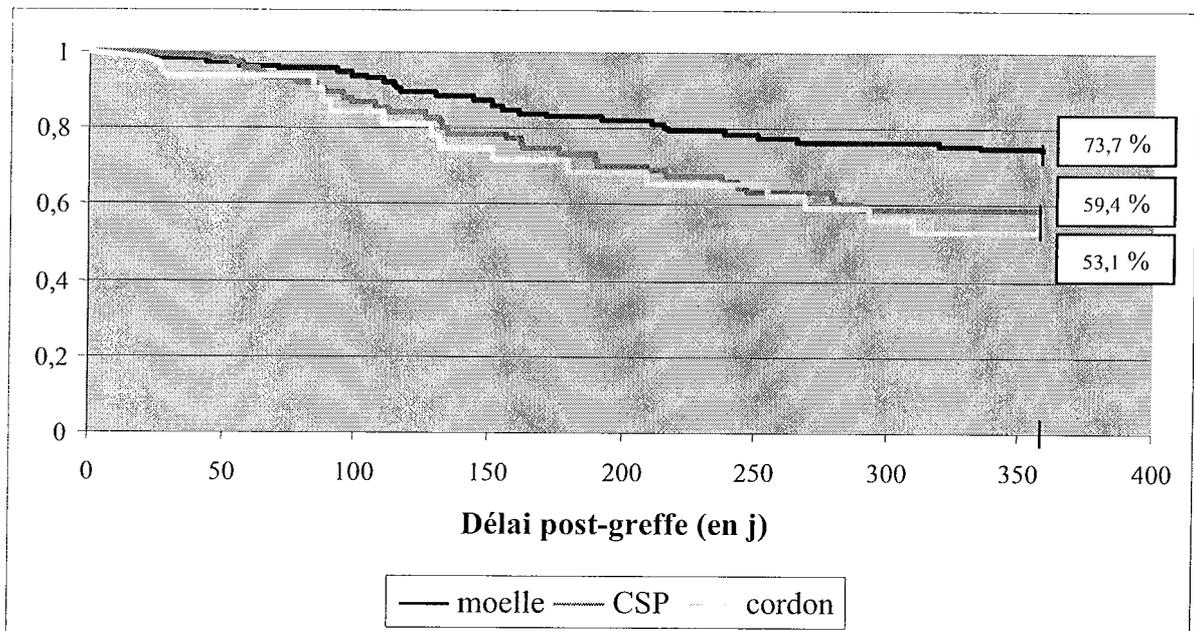


Figure 23 : Survie sans événement à un an en fonction de la source du greffon

A deux ans, la survie sans événement est de 60,9 % en cas de greffe de moelle, de 55,5 % en cas de greffe de CSP et de 41,5 % en cas de greffe de sang placentaire ($p = 0,09$).

- IV.5.4.3 Type de conditionnement

La survie sans événement à un an est de 73,8 % en cas de conditionnement à intensité réduite et de 56,9 % en cas de conditionnement myéloablatif ($p = 0,01$).

A deux ans, la survie sans événement est de 62 % en cas de conditionnement à intensité réduite et de 50,2 % en cas de conditionnement myéloablatif ($p = 0,05$).

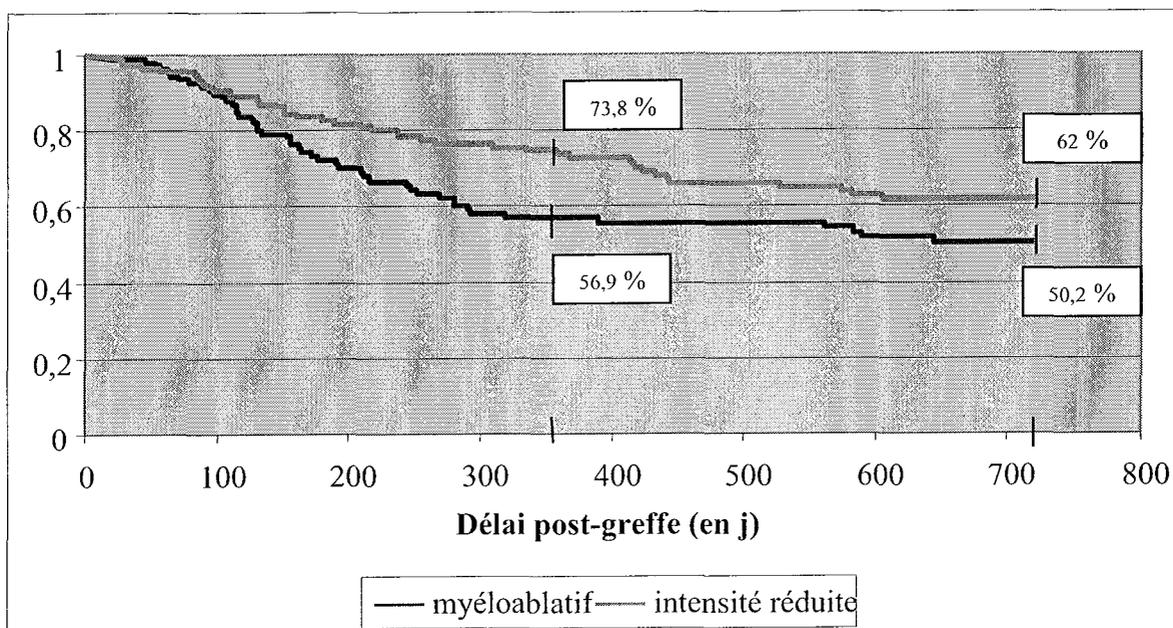


Figure 24 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction du type de conditionnement

- IV.5.4.4 Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de TRM à un ($p = 0,47$) et deux ans ($p = 0,62$) en fonction de l'utilisation ou non de SAL.

IV.5.5 Événements post-greffe

- IV.5.5.1 Survenue d'une GVH aiguë

La survie sans événement à un an est de 66,7 % en l'absence de GVH aiguë, de 59,6 % en cas de grade 1, de 70,7 % en cas de grade 2, de 58,3 % en cas de grade 3 et de 0 en cas de grade 4 ($p < 0,001$).

A deux ans, la survie sans événement est de 60,4 % en l'absence de GVH aiguë, de 59,6 % en cas de grade 1, de 57,8 % en cas de grade 2, 58,3 % en cas de grade 3 et de 70,7 % en cas de grade 4 ($p < 0,01$).

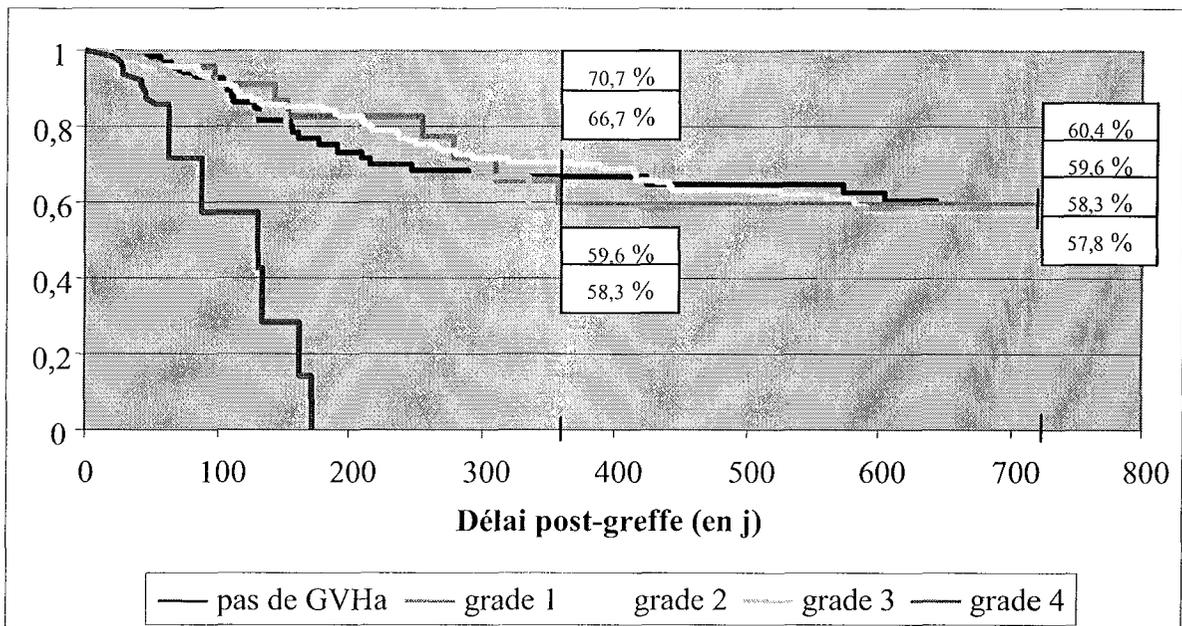


Figure 25 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH aiguë

- IV.5.5.2 Survenue d'une GVH chronique

La survie sans événement à 1 an est de 77,5 % en cas de survenue d'une GVH chronique versus 56,2 % en l'absence de GVH chronique ($p < 10^{-4}$).

A deux ans, la survie sans événement est de 68,1 % en cas de GVH chronique et de 44,9 % en l'absence de GVH chronique ($p < 10^{-4}$).

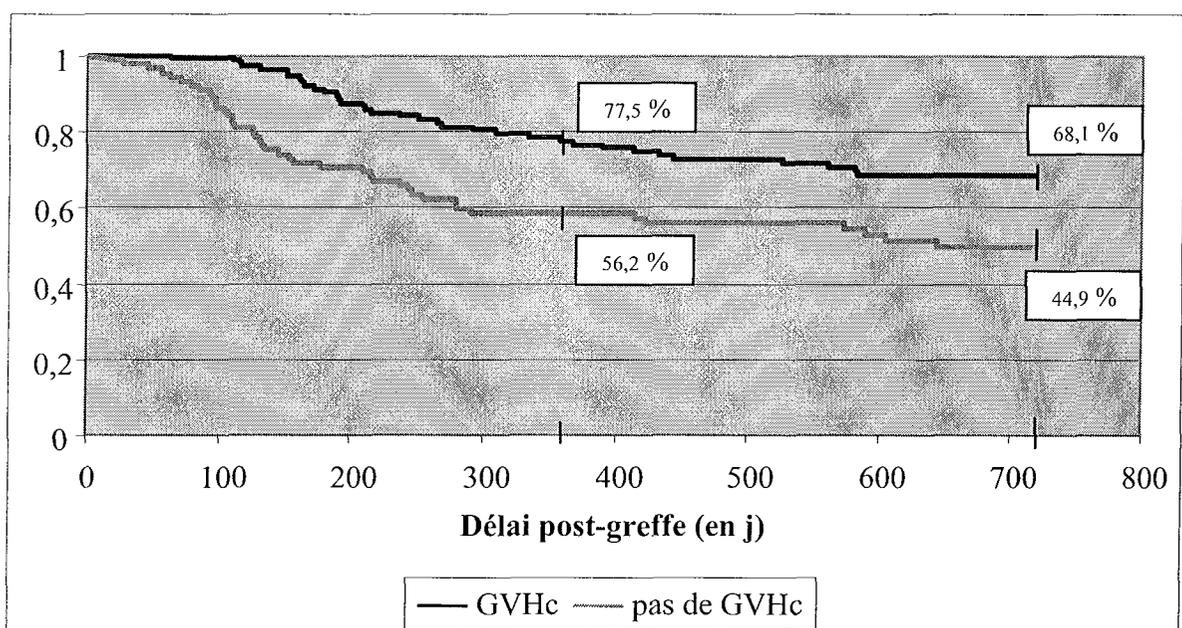


Figure 26 : Survie sans événement à un et deux ans en fonction de la survenue d'une GVH chronique

IV.6 Facteurs pronostiques et mortalité liée à la toxicité du traitement à un et deux ans de la greffe

La mortalité liée à la toxicité du traitement (TRM) englobe l'ensemble des décès non liés à une rechute.

IV.6.1 Mortalité liée à la toxicité du traitement

A un an, la TRM est de 17,9 %, soit 40 patients décédés de la toxicité du traitement, 142 patients vivants et 42 patients censurés (22 pour un recul insuffisant et 20 pour un décès en rapport avec une rechute).

A deux ans, la TRM est de 24,1 %, soit 54 patients décédés de la toxicité de la procédure, 94 patients vivants et 76 patients censurés (51 pour un recul insuffisant et 25 pour un décès en rapport avec une rechute).

IV.6.2 Impact d'une surcharge en fer

A un an, il n'y a pas de différence statistiquement significative de mortalité toxique en fonction de la surcharge en fer pré-greffe ($p = 0,32$).

Par contre, à deux ans, la TRM est de 22,5 % si la ferritinémie est ≤ 1600 ng/ml et de 37,7 % si la ferritinémie est > 1600 ng/ml ($p = 0,05$).

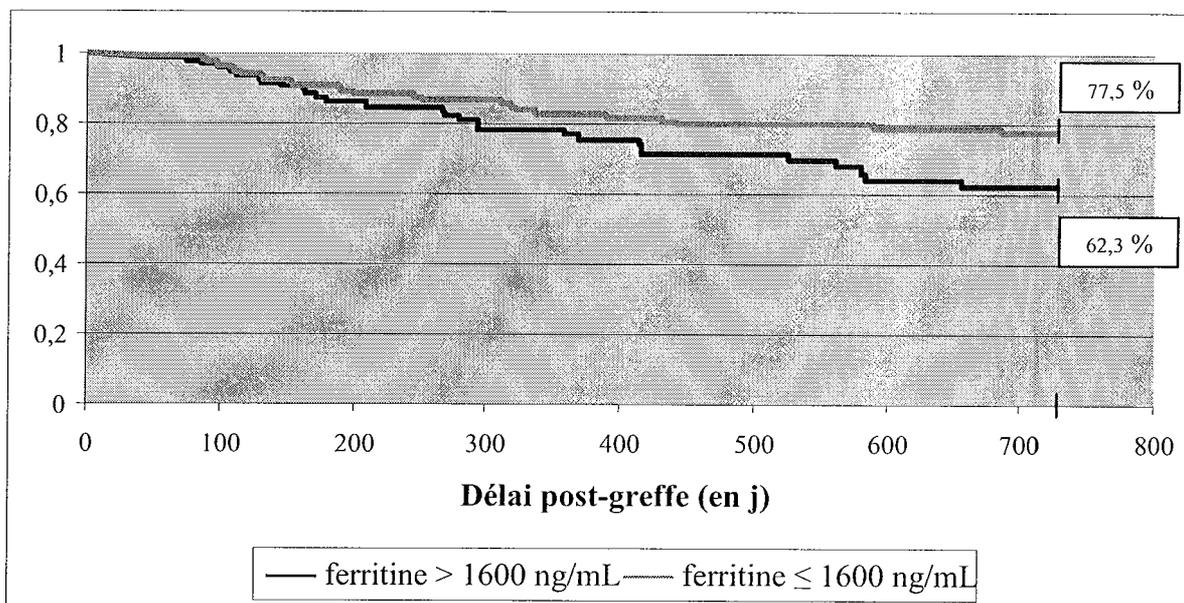


Figure 27: Survie sans décès toxique à deux ans en fonction de la ferritinémie

IV.6.3 Caractéristiques cliniques

- IV.6.3.1 Âge

A un an ($p = 0,36$) et deux ans ($p = 0,06$), l'âge n'est pas un facteur influençant la TRM dans la population que nous avons étudiée.

- IV.6.3.2 Délai entre le diagnostic et la greffe

A un an ($p = 0,37$) et deux ans post-greffe ($p = 0,16$), le délai entre le diagnostic et la greffe n'influence pas la TRM.

- IV.6.3.3 Type de greffe

A un an, la TRM est de 12,6 % en cas de greffe géno-identique, de 12 % en cas de greffe phéno-identique 10/10^{ème}, de 26,3 % en cas de greffe phéno-identique 9/10^{ème} et de 34,4 % en cas de greffe de cordon ($p = 0,006$).

A deux ans, les résultats sont similaires avec une TRM de 18,9 % en cas de greffe géno-identique, de 26,7 % en cas de greffe phéno-identique 10/10^{ème}, de 42,2 % en cas de greffe phéno-identique 9/10^{ème} et de 50,9 % en cas de greffe de sang placentaire ($p = 0,002$).

- IV.6.3.4 Compatibilité ABO

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de mortalité toxique à un an ($p = 0,49$) et deux ans ($p = 0,62$) de la greffe en fonction de la compatibilité ABO entre donneur et receveur.

- IV.6.3.5 Statut CMV

La TRM à un an en fonction du statut CMV n'est pas significative ($p = 0,07$).

Par contre, à deux ans, les couples donneur et receveur CMV négatif ont une TRM de 20,9 % versus 34,1 % pour les couples donneur et/ou receveur CMV positif ($p = 0,05$).

IV.6.4 Caractéristiques de la prise en charge

- IV.6.4.1 Groupe de risque

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de mortalité liée à la procédure en fonction du niveau de risque de la greffe à un an ($p = 0,20$) et à deux ans ($p = 0,22$).

- IV.6.4.2 Source du greffon

La TRM à un an dans le groupe de patients allogreffés avec des cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse est de 16,1 % ; dans le groupe de patients allogreffés avec des cellules souches périphériques est de 17,9 % et dans le groupe de patients allogreffés avec du sang placentaire est de 37,4 % ($p = 0,02$).

A deux ans, la TRM est de 22,8 % en cas de greffe de moelle, de 18,4 % en cas de greffe de cellules souches périphériques et de 43,7 % en cas de greffe de cordon ($p = 0,01$).

- IV.6.4.3 Type de conditionnement

Le type de conditionnement n'influence pas la TRM à un an ($p = 0,38$) et deux ans ($p = 0,58$) de la greffe.

- IV.6.4.4 Prévention de la GVH par sérum anti-lymphocytaire

La prophylaxie de la GVH par SAL ou non n'influence pas la TRM à un ($p = 0,44$) et deux ans ($p = 0,33$) dans la population étudiée.

IV.6.5 Événements post-greffe

- IV.6.5.1 Survenue d'une GVH aiguë

La TRM à un an est de 12,1 % en l'absence de GVHa, de 21,7 % en cas de GVHa de grade 1, de 15,7 % en cas de grade 2, de 33,3 % en cas de grade 3 et de 71,4 % en cas de grade 4 ($p < 0,0001$).

A deux ans, les résultats sont similaires avec une TRM de 15,2 % en l'absence de GVHa, de 21,7 % en cas de GVHa de grade 1, de 26,1 % en cas de grade 2, de 33,3 % en cas de grade 3 et de 71,4 % en cas de grade 4 ($p < 10^{-4}$).

- IV.6.5.2 Survenue d'une GVH chronique

La TRM à un an ($p = 0,14$) et à deux ans ($p = 0,28$) n'est pas influencée par la survenue d'une GVH chronique.

IV.7 Impact d'une surcharge en fer pré-greffe sur les complications post-greffe

IV.7.1 GVH aiguë

Aucune différence statistiquement significative de surcharge en fer n'a été mise en évidence entre les différents groupes de patients n'ayant pas présenté de GVH aiguë ou en ayant présentée une de grade 1 à 4 ($p = 0,19$).

IV.7.2 GVH aiguë hépatique

Parmi les 158 patients ayant présenté une GVH aiguë, seuls 25 ont eu une atteinte hépatique. Il n'y a pas de différence de ferritinémie statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,15$). Toutefois, la moyenne des dosages de ferritine chez les patients qui ont présenté une GVH hépatique quel que soit le grade est de 2328 ng/ml versus 1769 ng/ml chez ceux qui n'ont pas fait de GVH hépatique.

IV.7.3 GVH chronique

Aucune différence de ferritinémie statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les patients ayant présenté ou non une GVH chronique ($p = 0,48$).

IV.7.4 Maladie veino-occlusive

Une surcharge en fer n'augmente pas le risque de maladie veino-occlusive dans la population étudiée ($p = 0,39$).

IV.7.5 Microangiopathie thrombotique

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de ferritinémie entre les patients ayant présenté ou non une MAT ($p = 0,81$).

IV.7.6 Infections

- IV.7.6.1 Bactériennes

Il n'y a pas de différence en terme de surcharge en fer entre les 84 patients ayant présenté une infection bactérienne et les 140 autres ($p = 0,21$).

- IV.7.6.2 Mycosiques

La surcharge en fer ne semble pas augmenter le risque d'infections à champignons ($p = 0,23$). Cependant, la ferritinémie moyenne est de 2075 ng/ml pour les 34 patients infectés versus 1682 ng/ml pour les 190 autres.

- IV.7.6.3 Virales

En ce qui concerne les infections virales, que ce soit à CMV, EBV, adénovirus, HHV6, HSV, VZV, aux virus respiratoires, il n'y a pas de différence significative de ferritinémie ($0,26 < p < 0,93$).

IV.7.7 Rechute

Il n'y a pas, comme on pouvait s'y attendre, de différence statistiquement significative de ferritinémie entre les patients ayant présenté une rechute et les autres.

IV.8 Analyse multivariée

Les variables candidates pour l'analyse multivariée sont celles significatives en analyse univariée (soit $p \leq 0,05$) (figure 34).

IV.8.1 Facteurs pronostiques de la survie globale à un an

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic sont :

- une greffe de sang placentaire ($p = 0,0015$; HR = 3,19 ; IC [1,56 ; 6,54])
- une GVH aiguë de grade 3 ($p = 0,008$; HR = 4,28 ; IC [1,46 ; 12,55])
- une GVH aiguë de grade 4 ($p = 2.10^{-5}$; HR = 11,24 ; IC [3,72 ; 34,01])
- l'absence de GVH chronique ($p = 0,00035$; HR = 2,81 ; IC [1,6 ; 4,96]).

Le facteur indépendant de bon pronostic est un couple CMV donneur/ receveur négatif ($p = 0,0008$; HR = 0,35 ; IC [0,19 ; 0,64]).

Les facteurs qui n'ont pas été retrouvés significatifs dans ce modèle de régression de Cox multivariée sont : le degré de compatibilité de la greffe, le niveau de risque de la greffe et le dosage de ferritinémie pré-greffe.

Variable	HR	minimum	maximum	p
greffe phéno-identique 9/10	1,55	0,72	3,32	0,26490
greffe phéno-identique 10/10	0,81	0,37	1,81	0,61306
greffe de sang placentaire	3,19	1,56	6,54	0,00150
ferritine > 1600 ng/mL	0,77	0,43	1,37	0,37324
CMV D/R négatif	0,35	0,19	0,64	0,00083
bas risque	0,70	0,38	1,30	0,25860
GVHa grade 1	0,97	0,37	2,50	0,94000
GVHa grade 2	1,26	0,64	2,50	0,50797
GVHa grade 3	4,28	1,46	12,55	0,00816
GVHa grade 4	11,24	3,72	34,01	0,00002
pas de GVHc	2,81	1,60	4,96	0,00035

Figure 28 : Facteurs associés à la survie globale à un an (analyse multivariée, modèle de Cox)
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

IV.8.2 Facteurs pronostiques de la survie globale à deux ans

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic sont :

- l'âge > 18 ans ($p = 0,005$; HR = 2,61 ; IC [1,34 ; 5,07])
- une greffe de sang de cordon ($p < 10^{-5}$, HR = 5,62 ; IC [2,78 ; 11,36])
- une GVH aiguë de grade 2 ($p = 0,019$; HR = 2,08 ; IC [1,13 ; 3,83])
- une GVH aiguë de grade 3 ($p = 0,0018$; HR = 5,94 ; IC [1,95 ; 18,15])
- une GVH aiguë de grade 4 ($p < 10^{-5}$; HR = 11,82 ; IC [4,12 ; 33,95])
- l'absence de GVH chronique ($p < 10^{-5}$; HR = 3,32 ; IC [1,99 ; 5,55]).

Le facteur indépendant de bon pronostic est un couple CMV donneur/ receveur négatif ($p = 0,0004$; RR = 0,38 ; IC [0,22 ; 0,65]).

Les facteurs qui n'ont pas été retrouvés significatifs dans ce modèle de régression de Cox multivariée sont : le niveau de risque de la greffe, le délai entre le diagnostic et la greffe, le degré de compatibilité entre le donneur et le receveur et le dosage de ferritinémie pré-greffe.

Variable	HR	minimum	maximum	p
greffe phéno-identique 9/10	1,77	0,87	3,61	0,11412
greffe phéno-identique 10/10	1,45	0,74	2,83	0,28147
greffe de sang placentaire	5,62	2,78	11,36	< 10 ⁻⁵
âge > 18 ans	2,61	1,34	5,07	0,00467
ferritine > 1600 ng/mL	0,75	0,45	1,26	0,27415
CMV D/R négatif	0,38	0,22	0,65	0,00039
bas risque	0,87	0,51	1,48	0,60295
délai diagnostic-greffe	1,18	0,65	2,15	0,5791
GVHa grade 1	1,20	0,50	2,88	0,68737
GVHa grade 2	2,08	1,13	3,83	0,01873
GVHa grade 3	5,94	1,95	18,15	0,00176
GVHa grade 4	11,82	4,12	33,95	<10 ⁻⁵
pas de GVHc	3,32	1,99	5,55	< 10 ⁻⁵

Figure 29 : Facteurs associés à la survie globale à deux ans (analyse multivariée, modèle de Cox)
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

IV.8.3 Facteurs pronostiques de la survie sans événement à un an

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic sont :

- une greffe de sang placentaire ($p = 0,0004$; HR = 3,66 ; IC [1,78 ; 7,54])
- une GVH aiguë de grade 3 ($p = 0,003$; HR = 5,32 ; IC [1,75 ; 16,18])
- une GVH aiguë de grade 4 ($p = 10^{-5}$; HR = 10,27 ; IC [3,87 ; 27,28])
- l'absence de GVH chronique ($p = 10^{-5}$; HR = 3,94 ; IC [2,28 ; 6,82]).

Les facteurs indépendants de bon pronostic sont :

- un couple CMV donneur/ receveur négatif ($p = 0,0007$; HR = 0,38 ; IC [0,22 ; 0,67])
- un conditionnement non myéloablatif ($p = 0,016$; HR = 0,47 ; IC [0,26 ; 0,87]).

Les facteurs qui n'ont pas été retrouvés significatifs dans ce modèle de régression de Cox multivariée sont : le délai entre le diagnostic et la greffe, le niveau de risque et le dosage de ferritinémie pré-greffe.

Variable	HR	minimum	maximum	p
délai diagnostic-greffe < 348 j	0,95	0,53	1,72	0,86877
ferritinémie > 1600 ng/mL	0,92	0,53	1,59	0,75394
CMV D/R négatif	0,38	0,22	0,67	0,00074
bas risque	0,66	0,35	1,27	0,21508
conditionnement à intensité réduite	0,47	0,26	0,87	0,01590
greffe de CSP	0,81	0,44	1,49	0,49410
greffe de sang placentaire	3,66	1,78	7,54	0,00042
GVHa grade 1	0,96	0,40	2,27	0,91950
GVHa grade 2	1,36	0,76	2,44	0,29708
GVHa grade3	5,32	1,75	16,18	0,00323
GVHa grade4	10,27	3,87	27,28	10 ⁻⁵
absence de GVH c	3,94	2,28	6,82	10 ⁻⁵

Figure 30 : Facteurs associés à la survie sans événement à un an (analyse multivariée, modèle de Cox)
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

IV.8.4 Facteurs pronostiques de la survie sans événement à deux ans

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic sont :

- une GVH aiguë de grade 4 ($p = 2.10^{-5}$; HR = 7,95 ; IC [3,10 ; 20,36])
- l'absence de GVH chronique ($p < 10^{-5}$; HR = 2,79 ; IC [1,77 ; 4,40]).

Le facteur indépendant de bon pronostic est un couple CMV donneur/ receveur négatif ($p = 0,004$; HR = 0,50 ; IC [0,31 ; 0,80]).

Les facteurs qui n'ont pas été retrouvés significatifs dans ce modèle de régression de Cox multivariée sont : le délai entre le diagnostic et la greffe, le niveau de risque de la greffe, le type de conditionnement, l'âge et le dosage de ferritinémie pré-greffe.

Variable	HR	minimum	maximum	p
Délai diagnostic-greffe < 348 j	1,16	0,67	2,01	0,58866
âge > 18 ans	1,57	0,89	2,76	0,11918
ferritinémie > 1600 ng/mL	0,76	0,47	1,24	0,27161
CMV D/R négatif	0,50	0,31	0,80	0,00393
bas risque	0,70	0,40	1,23	0,21430
conditionnement à intensité réduite	0,82	0,50	1,34	0,42420
GVHa grade 1	0,96	0,43	2,18	0,92583
GVHa grade 2	1,53	0,91	2,56	0,10797
GVHa grade 3	2,69	0,95	7,62	0,06313
GVHa grade 4	7,95	3,10	20,36	0,00002
absence de GVHc	2,79	1,77	4,40	10 ⁻⁵

Figure 31 : Facteurs associés à la survie sans événement à deux ans (analyse multivariée, modèle de Cox)
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

IV.8.5 Facteurs pronostiques de la mortalité toxique à un an

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic sont :

- une greffe de sang placentaire ($p < 0,003$; HR = 3,39 ; IC [1,49 ; 7,71])
- une GVH aiguë de grade 3 ($p = 0,043$; HR = 3,59 ; IC [1,04 ; 12,35])
- une GVH aiguë de grade 4 ($p = 0,0002$; HR = 12,3 ; IC [3,23 ; 44,82]).

Une ferritinémie pré-greffe supérieure à 1600 ng/ml et le degré de compatibilité entre donneur et receveur ne sont pas des facteurs associés à une augmentation significative de la TRM dans ce modèle de régression de Cox multivariée.

Variable	HR	minimum	maximum	p
ferritine > 1600 ng/ml	0,90	0,47	1,75	0,7590
greffe phéno-identique 9/10	1,45	0,58	3,64	0,4271
greffe phéno-identique 10/10	0,81	0,30	2,18	0,6697
greffe de sang placentaire	3,39	1,49	7,71	0,0035
GVHa grade 1	1,55	0,50	4,80	0,4476
GVHa grade 2	1,09	0,47	2,55	0,8335
GVHa grade 3	3,59	1,04	12,35	0,0428
GVHa grade 4	12,03	3,23	44,82	0,0002

Figure 32 : Facteurs associés à la TRM à un an (analyse multivariée, modèle de Cox)
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

IV.8.6 Facteurs pronostiques de la mortalité toxique à deux ans

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic sont :

- une greffe de sang placentaire ($p = 0,002$; HR = 3,14 ; IC [1,53 ; 6,43])
- une GVH aiguë de grade 4 ($p = 0,0002$; HR = 10,54 ; IC [3,08 ; 36,13]).

Le facteur indépendant de bon pronostic est un statut CMV donneur/ receveur négatif ($p = 0,009$; HR = 0,45 ; IC [0,25 ; 0,82]).

Une ferritinémie pré-greffe supérieure à 1600 ng/ml et le degré de compatibilité entre donneur et receveur ne sont pas des facteurs associés à une augmentation significative de la TRM dans ce modèle de régression de Cox multivariée.

Variable	HR	minimum	maximum	p
ferritine > 1600 ng/ml	0,73	0,42	1,29	0,2800
CMV D/R négatif	0,45	0,25	0,82	0,0086
greffe phéno-identique 9/10	1,89	0,86	4,15	0,1142
greffe phéno-identique 10/10	1,18	0,53	2,64	0,6834
greffe de sang placentaire	3,14	1,53	6,43	0,0017
GVHa grade 1	1,29	0,44	3,81	0,6471
GVHa grade 2	1,45	0,70	3,00	0,3146
GVHa grade 3	2,56	0,78	8,38	0,1208
GVHa grade 4	10,54	3,08	36,13	0,0002

Figure 33 : Facteurs associés à la TRM à deux ans (analyse multivariée, modèle de Cox)
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

IV.9 Devenir des patients ayant bénéficié d'un traitement chélateur du fer avant et/ou pendant la greffe

Vingt patients (soit 9 %) ont bénéficié d'un traitement chélateur du fer par déféroxamine (Desféral®) ou déférasirox (Exjade®, 1 patient) avant et/ ou pendant la greffe. Les caractéristiques de cette population sont résumées dans un tableau (annexe 7).

Pour la ferritinémie pré-greffe, la moyenne est de 4108 ng/ml, la médiane de 3971 ng/ml et l'écart type de 2899 ng/ml. Pour la concentration en fer hépatique à l'IRM, la moyenne est de 264 $\mu\text{mol/g}$, la médiane de 270 $\mu\text{mol/g}$ et l'écart type de 87 $\mu\text{mol/g}$.

Quinze patients ont présenté une GVH aiguë, deux de grade 1 et treize de grade 2. Quatorze patients ont présenté une GVH chronique (3 GVHc limitées et 11 GVHc extensives), trois patients n'étaient pas évaluables. Un patient a présenté une MAT et deux patients ont présenté une MVO de grade 1. Sur le plan infectieux, on note : 3 mycoses, 5 infections à CMV, 3 à EBV, 4 à HHV6, 4 à VZV, 3 à adénovirus, 5 à virus respiratoires et 11 sepsis. Il y a eu 2 rechutes et 4 décès.

V. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

V.1 Caractéristiques de la population étudiée

Il est important de noter que la population étudiée ici est assez hétérogène. Contrairement aux études rapportées dans la littérature, elle comporte à la fois des adultes (2/3) et des enfants (1/3), greffés pour des hémopathies malignes mais aussi pour des pathologies plus spécifiques à une population pédiatrique, comme les déficits immunitaires et les maladies congénitales.

Cela peut en partie expliquer l'absence de significativité de certains résultats obtenus.

V.2 Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe

Dans notre étude, 43,7 % des patients ont une ferritinémie supérieure à 1600 ng/ml et 58,3 % ont une concentration hépatique en fer à l'IRM supérieure ou égale à 100 µmol/g de foie sec. Mais si on se base sur les valeurs de référence pour la ferritine, la prévalence est alors de 78,6 % et pour l'IRM de 85,1 %.

Ces valeurs sont de l'ordre de celles que l'on peut trouver dans la littérature : Azar *et al.* ont étudié en 1996 la sévérité et le mécanisme des atteintes hépatiques chez les patients recevant une greffe de moelle allogénique. Pour cela, ils ont réalisé de manière systématique une biopsie hépatique avant la greffe à 25 patients, dont 11 avaient une hépatite chronique virale. Une sidérose hépatique a été mise en évidence chez 76 % des patients, ainsi que de nombreuses autres lésions : anomalies des canaux biliaires (48 %) et des veines centrolobulaires (24 %), fibrose sinusoidale (52 %) et portale (88 %), nécrose portale (52 %) [15]. La proportion de leurs patients avec une surcharge était comparable à celle des patients allogreffés au CHU de Nancy entre 1988 et 2003, qui est de 77,6 % [144].

Cette prévalence élevée montre bien que les patients nécessitant une greffe de CSH ont souvent déjà un lourd passé de traitements, comprenant notamment des transfusions sanguines et des chimiothérapies. Ils ne sont pas indemnes de surcharge hépatique et des traitements qu'ils ont reçus, comme le montre l'étude d'Azar [15].

V.3 Corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer

Cette corrélation a déjà été mise en évidence par de nombreux auteurs qui ont principalement étudié la sensibilité et la spécificité de l'IRM mais le plus souvent de façon indirecte, en comparant les valeurs de l'IRM avec des dosages du fer réalisés sur des biopsies hépatiques d'une part et la ferritinémie et les dosages du fer sur les biopsies hépatiques d'autre part.

De nombreuses études ont été réalisées chez des patients présentant une hémochromatose génétique, maladie modèle de surcharge ferrique, ou porteurs d'autres maladies chroniques du foie.

Guyader *et al.* ont mis en évidence en 1992 une corrélation entre la concentration en fer dosée sur des biopsies hépatiques et les valeurs données par l'IRM. Ils ont confronté, pour cela, les cas de 23 patients porteurs d'une hémochromatose génétique avec ceux de 24 patients sans surcharge ferrique [58]. Les mêmes auteurs ont poursuivi leur étude avec 77 patients (67 présentant une surcharge hépatique en fer et 10 n'en présentant pas). Ils ont comparé les différentes séquences d'IRM afin de déterminer les plus performantes et ont confirmé cette corrélation ($0,84 < r < 0,95$ selon les séquences, $p = 0,0001$) [46]. En 1999, Bonkovsky *et al.* ont également mis en évidence une forte corrélation entre les valeurs données par l'IRM et les concentrations hépatiques en fer sur les biopsies chez 15 patients porteurs d'hémochromatose génétique, 16 patients porteurs d'hépatite virale, 5 patients porteurs d'une hépatopathie alcoolique et 2 patients porteurs d'une stéatose ($r = 0,94$) [22]. Plus récemment, en 1997, Ernst *et al.* ont réalisé la même étude chez 58 patients porteurs d'une hémochromatose génétique. Ils ont constaté que les séquences en écho de gradient pondérées en T2 donnaient de meilleurs résultats pour les surcharges inférieures à $100 \mu\text{mol/g}$

de foie sec ($r = 0,71$) et que les séquences en écho de gradient pondérées en T1 en donnaient de meilleurs pour les surcharges comprises entre 100 et 324 $\mu\text{mol/g}$ [40]. Gandon *et al.* ont confirmé la sensibilité (89 %) et la spécificité (80%) de l'IRM par rapport à la concentration hépatique en fer avec une série de 174 patients [47].

La corrélation entre la concentration hépatique en fer sur les biopsies et la ferritinémie est variable selon les études : Harmazt *et al.*, en 2000, n'ont pas mis en évidence de corrélation chez 20 patients transfusés dans un contexte de drépanocytose [61] ; Nielsen *et al.*, en 1995, ont trouvé une corrélation modérée chez 52 patients (dont 39 avec une β -thalassémie) présentant une surcharge en fer secondaire ($r = 0,49$) [113].

Papakonstantinou *et al.* ont comparé, chez 40 patients thalassémiques, l'évaluation de la charge ferrique en IRM avec les ferritinémies et les concentrations en fer obtenues sur les biopsies hépatiques. Ils ont montré que les valeurs de l'IRM avaient une très bonne corrélation non seulement avec les concentrations hépatiques en fer sur les biopsies ($r = 0,97$) mais aussi avec les dosages de ferritine plasmatique ($r = 0,84$) ; sauf en cas d'hépatite virale où la ferritinémie était plus élevée pour une même surcharge en fer sur les biopsies [119]. Ce dernier élément a été confirmé par Riggio *et al.* chez 81 patients porteurs d'hépatite C : 40 % des patients présentaient des dosages de ferritine élevés mais seulement 10 % avaient réellement une surcharge sur les biopsies hépatiques [127]. Enfin, Thomsen *et al.* ont étudié, chez des donneurs de sang qui avaient une ferritinémie initialement élevée, différentes séquences en IRM pour déterminer la plus sensible. Ils ont mis en évidence une nette corrélation entre la diminution de l'intensité du signal en écho de gradient et la concentration hépatique en fer ($r = 0,9$; $p = 0,001$) [143].

A notre connaissance, une seule étude a comparé l'évaluation de la charge en fer à l'IRM et les dosages de ferritine chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH. Il s'agit de celle de Kornreich *et al.*, qui a comparé ces deux examens chez 7 enfants autogreffés. Il n'a pas été retrouvé de corrélation significative, toutefois le nombre de patients étudiés était très réduit et deux des sept patients étaient greffés pour un neuroblastome, tumeur qui peut sécréter de la ferritine [82].

Dans notre étude, portant sur un plus grand nombre de patients, une forte corrélation entre la ferritine et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer avant la greffe a été mise en évidence. De façon ponctuelle, nous avons constaté des discordances flagrantes mais elles n'ont pas empêché les tests statistiques d'être significatifs. Un dosage de ferritine

plasmatique est un examen simple et fiable (en dehors de tout syndrome inflammatoire ou infectieux qui constitue une contre-indication à la transplantation de toute façon) pour évaluer la surcharge en pré-greffe, l'IRM gardant sa place dans le suivi des patients recevant un traitement chélateur pour s'assurer de la désaturation en fer des organes.

Cette corrélation est constatée dans un grand nombre de pathologies associées à une surcharge en fer, qu'il s'agisse d'hémochromatose primaire ou secondaire. Il y a donc peu de raisons que cela diffère pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH. Il ne faut cependant pas toujours se fier à la ferritinémie ; cette dernière étant surestimée dans certaines pathologies infectieuses, comme les hépatites C, ou inflammatoires. Cependant, même si ce n'est pas un test spécifique de la surcharge en fer, le dosage de la ferritine est sensible. C'est un bon test de dépistage, une surcharge en fer cliniquement significative (ce qui correspond à une concentration hépatique en fer de plus de 7 mg/ g de poids sec à la biopsie [115, 116]) est rare chez les patients ayant une ferritinémie inférieure à 1600 ng/ml.

L'IRM constitue donc un bon examen non invasif pour déterminer la charge ferrique d'un patient et ce d'autant plus qu'il présente une ferritinémie supérieure à 1600 ng/ml. Toutefois, la méthode de référence, plus difficilement réalisable pour les patients allogreffés souvent thrombopéniques et qui nécessitent des évaluations régulières et prolongées dans le temps, reste le dosage biochimique du fer sur les biopsies hépatiques [116].

De nouvelles études non invasives sont en cours de développement, en particulier la susceptométrie biomagnétique, mais sa complexité, son coût et les difficultés techniques qu'elle présente rendent pour l'instant son utilisation quotidienne impossible.

V.4 Facteurs pronostiques à un et deux ans de la greffe

V.4.1 Analyse univariée

Facteurs de mauvais pronostic	A 1 an			A 2 ans		
	Survie globale	Survie sans événement	Mortalité toxique	Survie globale	Survie sans événement	Mortalité toxique
Ferritinémie > 1600 ng/ml	p = 0,09	p = 0,04	p = 0,32	p = 0,009	p = 0,015	p = 0,05
Age > 18 ans	p = 0,07	p = 0,06	p = 0,36	p = 0,01	p = 0,009	p = 0,06
Délai entre diagnostic et greffe > 348 j	p = 0,06	p = 0,006	p = 0,37	p = 0,01	p = 0,003	p = 0,16
Haut risque	p = 0,004	p = 0,0008	p = 0,20	p = 0,004	p = 0,002	p = 0,22
Compatibilité D/R	p = 0,01	p = 0,10	p = 0,006	p = 0,005	p = 0,06	p = 0,002
Source du greffon	p = 0,08	p = 0,02	p = 0,02	p = 0,08	p = 0,09	p = 0,01
Compatibilité ABO	p = 0,49	p = 0,40	p = 0,49	p = 0,34	p = 0,22	p = 0,62
CMV D/R négatif	p = 0,038	p = 0,01	p = 0,07	p = 0,01	p = 0,02	p = 0,05
Conditionnement myéloablatif	p = 0,08	p = 0,01	p = 0,38	p = 0,18	p = 0,05	p = 0,58
Prophylaxie GVH par SAL	p = 0,28	p = 0,47	p = 0,44	p = 0,27	p = 0,62	p = 0,33
Survenue GVHa	p < 0,001	p < 0,001	p < 10 ⁻⁴	p < 0,0001	p < 0,01	p < 10 ⁻⁴
Survenue GVHc	p = 0,0019	p < 10 ⁻⁴	p = 0,14	p = 0,0012	p < 10 ⁻⁴	p = 0,28

Figure 34 : Tableau récapitulatif des facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée
En rouge, seuil de significativité avec $p \leq 0,05$

D'une manière générale, les facteurs pronostiques étudiés sont plus significatifs à deux ans, alors que l'analyse porte sur un plus petit effectif, le nombre de patients censurés (car n'ayant pas un recul suffisant) étant plus important.

- V.4.1.1 Survie globale

En analyse univariée, les facteurs influençant la survie globale à un an sont : le niveau de risque, le degré de compatibilité de la greffe, le statut CMV et la survenue d'une GVH aiguë et chronique. A deux ans, on retrouve, en plus de ces mêmes éléments, une ferritinémie élevée à plus de 1600 ng/ml, l'âge > 18 ans, un délai entre le diagnostic et la greffe > 348 jours.

Ces éléments sont concordants avec les données de la littérature.

- V.4.1.2 Survie sans événement

Les facteurs influençant la survie sans événement en analyse univariée à un an sont nombreux : ferritinémie > 1600 ng/ml, délai entre le diagnostic et la greffe, niveau de risque, source du greffon, statut CMV, type de conditionnement, survenue d'une GVHa et d'une GVHc. A deux ans, s'ajoutent l'âge > 18 ans et le degré de compatibilité de la greffe, mais la source du greffon n'est plus retrouvée.

Ici encore, les résultats sont concordants avec les données de la littérature.

- V.4.1.3 Mortalité liée à la toxicité du traitement

En analyse univariée, les facteurs influençant la mortalité toxique sont : à un an, le degré de compatibilité de la greffe, la source du greffon et la survenue d'une GVHa ; à deux ans, se surajoutent à ces facteurs une ferritinémie élevée et le statut CMV.

Il est cependant établi que l'âge, le niveau de risque de la greffe et le délai entre le diagnostic et la greffe sont également des éléments majorant la toxicité de la procédure. En effet, plus le délai entre le diagnostic et la greffe est long, plus le nombre de lignes de chimiothérapies est important pour obtenir ou maintenir une rémission complète (n°1 ou 2), dans le cadre des hémopathies malignes.

V.4.2 Analyse multivariée

- V.4.2.1 Survie globale

Les facteurs de mauvais pronostic associés à la survie globale sont : à un an, une greffe de sang de cordon, une GVHa de grade 3 et de grade 4, et l'absence de survenue d'une GVHc ; à deux ans, se surajoutent à ces éléments une GVHa de grade 2 et

l'âge > 18 ans. Le seul facteur de bon pronostic à un et deux ans est un couple CMV donneur/ receveur négatif.

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature. L'impact négatif de l'absence de GVHc peut s'expliquer par l'absence d'effet GVL sur les cellules leucémiques résiduelles en cas d'hémopathies malignes.

- V.4.2.2 Survie sans événement

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic associés à la survie sans événement sont : à un an, une greffe de sang placentaire, une GVH aiguë de grade 3 et de grade 4, l'absence de GVH chronique ; à deux ans, seuls une GVHa de grade 4 et l'absence de GVHc sont significatifs. Les facteurs de bon pronostic sont : à un an, le statut CMV négatif du couple donneur/ receveur et un conditionnement à intensité réduite ; à deux ans, uniquement le statut CMV.

Les résultats obtenus avec la population étudiée sont comparables avec les données de la littérature, un conditionnement non-myéloablatif entraînant potentiellement moins de mortalité toxique.

- V.4.2.3 Mortalité liée à la toxicité du traitement

Les facteurs indépendants de mauvais pronostic associés à une augmentation de la mortalité toxique sont : à un an, une greffe de sang placentaire et une GVHa de grades 3 et 4, l'absence de GVHc ; à deux ans, une greffe de cordon et une GVHa de grade 4 uniquement. Le facteur de bon pronostic à deux ans est un statut CMV donneur/ receveur négatif.

Dans l'ensemble, les facteurs de bon et mauvais pronostic mis en évidence ne sont pas surprenants, en dehors du niveau de risque de la greffe qui était un élément récurrent et fort ($p < 0,005$) en analyse univariée dans la population étudiée mais pas en multivariée et qui est également bien établi dans la littérature.

V.4.3 Comparaison avec les études publiées dans la littérature portant sur l'impact pronostique d'une hémochromatose secondaire pré-greffe

Études	Patients	Conditionnement	Seuil ferritine pré-greffe (ng/ml)	Impact pronostique	Remarques
Analyse univariée					
Lee <i>et al.</i> EBMT 2008 [86]	111 enfants		> 1000	<ul style="list-style-type: none"> ↗ toxicité hépatique (p = 0,017) ↗ SDR (p = 0,029) ↗ Mortalité toxique (p = 0,023) 	si chélation du fer pré-greffe jusqu'à ferritine < 1000 ng/ml, pas de différence significative
Okamoto <i>et al.</i> EBMT 2008 [114]	283 adultes	myélo-ablatif et intensité réduite	≥ 1000	<p>à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↘ survie globale (p = 0,004) ↗ mortalité toxique (p = 0,004) 	score de co-morbidités du Seattle group plus élevé avec ferritinémie ≥ 1000 ng/ml (p = 0,001)
Analyse multivariée					
Mahindra <i>et al.</i> ASH 2007 [102]	64 adultes	intensité réduite	> 1615	<p>à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↘ survie globale (p = 0,01) 	
Mahindra <i>et al.</i> ASH 2007 [101]	222 adultes	myélo-ablatif	> 1910	<p>à 5 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↘ survie globale (p = 0,01) ↗ mortalité toxique (p = 0,046) ↘ GVHc (p = 0,02) 	
Fiaccadori <i>et al.</i> BSH 2008 [44]	99 adultes	intensité réduite	> 1000	<p>à 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↘ survie globale (p = 0,01) ↘ survie sans événement (p = 0,018) 	étude ne portant que sur des patients atteints de myélodysplasies

Pullarkat <i>et al.</i> ASH 2007 [126]	190 adultes	myélo-ablatif	> 1000	à J100 : ↗ mortalité (p = 0,013) ↗ GVHa (p = 0,001) ↗ infections (p = 0,032)	
Armand <i>et al.</i> Blood 2007 [12]	543 adultes	myélo-ablatif	> 2515	à 5 ans : ↘ survie globale (p = 0,003) ↗ mortalité toxique (p = 0,002) ↗ MVO (p = 0,054)	significatif uniquement pour les LA et SMD
Armand <i>et al.</i> BBMT 2008 [13]	445 adultes	myélo-ablatif et intensité réduite	≥ 2500	à 5 ans : ↘ survie globale (p = 0,007)	- significatif pour les LA et SMD avec un conditionnement myélo-ablatif - résultats ayant permis d'établir un score pronostique avec âge, niveau de risque de la maladie, cytogénétique, stade et ferritine
Storey <i>et al.</i> ASH 2007 [136]	78 adultes	autogreffes et allogreffes	> 1000 intégré dans un score avec nombre de transfusions et quantité de fer dans la moelle osseuse	si au moins 2 facteurs sur les 3 : ↘ survie globale (p = 0,006) ↗ mortalité toxique (p = 0,018)	significatif pour les allogreffes uniquement
Altès <i>et al.</i> BMT 2002 [4]	25 adultes	10 allogreffes 15 autogreffes	≥ 3000	↘ survie globale (p = 0,03) ↗ mortalité toxique (p = 0,06)	

Grey-Davies <i>et al.</i> EBMT 2008 [55]	41 adultes		> 2496	▼ survie globale (p = 0,02) ▲ mortalité toxique (p = 0,044)	étude ne portant que sur des patients atteints d'aplasie médullaire
---	---------------	--	--------	--	---

Figure 35 : Tableau récapitulatif des études portant sur l'impact pronostique d'une surcharge en fer pré-greffe
MVO : maladie veino-occlusive, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Une partie des études porte sur des groupes de patients sélectionnés : Lee *et al.*, population pédiatrique, Grey-Davies *et al.*, patients atteints uniquement d'aplasie médullaire, Armand *et al.*, résultats significatifs uniquement pour les patients atteints de LA ou SMD. Par contre, la population que nous avons étudiée est beaucoup plus hétérogène : elle comporte à la fois des adultes et des enfants, greffés pour des hémopathies malignes le plus souvent (90 %) mais aussi pour des pathologies plus spécifiques à une population pédiatrique comme les déficits immunitaires, aplasies médullaires et maladies congénitales (10 %).

En analyse univariée, les études de Lee et Okamoto montrent des résultats tout à fait similaires à ceux que nous avons obtenus avec la population de patients allogreffés à Nancy, mais avec un seuil de ferritinémie plus bas, à 1000 ng/ml.

Okamoto *et al.* ont analysé rétrospectivement chez 283 adultes allogreffés après conditionnement myéloablatif ou non pour hémopathies malignes, l'impact pronostique d'une surcharge en fer pré-greffe. La survie globale à 5 ans, que la population soit divisée en quartiles ou en deux avec un seuil de ferritinémie à 1000 ng/ml est fortement diminuée quand le seuil est dépassé (61,8 versus 43,8 % ; p = 0,004). Avec un seuil à 1600 ng/ml, nous avons mis en évidence une différence de survie globale à 2 ans de 70 versus 49,4 % (p = 0,009). La TRM à 5 ans est également significativement associée à la surcharge en fer pré-greffe : 12,2 % pour les patients avec une ferritinémie ≤ 1000 ng/ml versus 28,8 % pour ceux avec une ferritinémie > 1000 ng/ml (p = 0,004). Dans notre étude, à deux ans, la TRM est de 22,5 % si la ferritinémie est < 1600 ng/ml et de 37,7 % si elle est supérieure ou égale à ce seuil (p = 0,05). De plus, le score de co-morbidités proposé par l'équipe de Seattle (HCT-CI) était plus élevé (2,5 versus 1,5 ; p = 0,001) pour les patients avec une ferritinémie > 1000 ng/ml [114]. Ce résultat est expliqué par les lésions tissulaires que peuvent provoquer les radicaux libres OH générés par le fer libre en excès, majorées par les antécédents de radio et/ou chimiothérapies [41].

Lee *et al.* ont étudié l'impact d'une surcharge en fer sur les complications post-greffe (telles qu'une hépatotoxicité, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, SDRA, et la TRM) et l'intérêt d'un traitement chélateur pré-greffe chez 111 enfants répartis en trois groupes : groupe A, ferritinémie < 1000 ng/ml du diagnostic à la greffe, groupe B, ferritinémie > 1000 ng/ml au moment de la greffe et groupe C, diminution de la ferritinémie à moins de 1000 ng/ml après traitement par déféroxamine avant la greffe. Les patients du groupe B ont présenté une augmentation des toxicités hépatiques ($p = 0,017$), des SDRA ($p = 0,029$) et de la TRM ($p = 0,023$) par rapport au groupe A ; il n'y avait pas de différence significative entre les groupes A et C, par contre l'incidence des complications était moins importante dans le groupe B que dans le groupe C. Il s'agit cependant d'une analyse univariée [86].

En analyse multivariée, les résultats que nous avons obtenus sont discordants avec la plupart des études publiées : toutes montrent en effet au moins une diminution de la survie globale et souvent une augmentation de la TRM, si la ferritinémie pré-greffe est élevée, le seuil variant de 1000 à 2500 ng/ml en fonction des publications.

Mahindra *et al.* ont réalisé deux études sur l'impact pronostique de la surcharge en fer. La première étude portait sur 222 patients adultes allogreffés pour hémopathies malignes avec un conditionnement myéloablatif. A 5 ans, les patients ayant une ferritinémie pré-greffe > 1910 ng/ml avaient une survie globale moins bonne, en analyse uni et multivariée ($p = 0,011$; HR = 1,68) ; une incidence plus élevée de mortalité toxique ($p = 0,046$) et ce malgré, une diminution de l'incidence des GVH chroniques ($p = 0,019$) [101].

La deuxième étude, réalisée par la même équipe, portait sur 64 adultes allogreffés pour hémopathies malignes également mais avec un conditionnement à intensité réduite. En analyse univariée, la survie globale était meilleure pour les 45 patients ayant une ferritinémie inférieure à 1615 ng/ml (25 % à 5 ans) par rapport aux 12 autres avec une ferritinémie supérieure à 1615 ng/ml (tous décédés à 2 ans de la greffe). En analyse multivariée, seule la ferritinémie > 1615 ng/ml ($p = 0,01$; HR = 2,74), un âge élevé ($p = 0,049$; HR = 1,63) et un antécédent de greffe ($p = 0,002$; HR = 5,78) sont des facteurs associés à une moins bonne survie. Ces résultats semblent liés à la fois à une augmentation de la mortalité toxique et de la mortalité liée à une rechute bien qu'aucun de ces deux éléments ne soit significatif sur le plan statistique [102].

L'étude de Fiaccadori *et al.* porte sur une population sélectionnée : 99 patients allogreffés pour des syndromes myélodysplasiques uniquement, avec un conditionnement à intensité réduite. Les soixante-deux patients ayant une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml,

avaient un moins bon pronostic à deux ans en analyse multivariée pour la survie globale (HR = 3,151 ; p = 0,010), la survie sans événement (HR = 2,422 ; p = 0,018), mais pas en terme de TRM (HR = 1,909 ; p = 0,251) et de rechute (HR = 2,490 ; p = 0,066) [44].

Pullarkat *et al.* ont étudié 190 adultes allogreffés pour des pathologies autres que les thalassémies. En analyse multivariée, ils ont montré qu'une ferritinémie pré-greffe supérieure à 1000 ng/ml est associée à une diminution de la survie globale (modèle de Cox, HR = 2,28 ; p = 0,004), à une augmentation de la mortalité à J100 (modèle linéaire généralisé, odds ratio = 3,82 ; p = 0,013), à une augmentation de la mortalité ou de la GVHa de grade 2 à J100 (modèle linéaire généralisé, odds ratio = 3,11 ; p = 0,001) et à une augmentation de la mortalité ou des infections à J100 (modèle linéaire généralisé, odds ratio = 1,99 ; p = 0,032) [126].

L'équipe d'Armand *et al.* a réalisé deux études évaluant l'impact pronostique d'une surcharge en fer pré-greffe dans les hémopathies malignes.

La première comportait 543 adultes allogreffés après conditionnement myéloablatif uniquement. La population a été divisée en quartiles en fonction de la ferritinémie. Pour les patients avec une myélodysplasie, le risque relatif de mortalité associé à la ferritinémie du quartile le plus élevé (≥ 2515 ng/ml) était de 2,6 (p = 0,003) et pour les patients avec une leucémie aiguë, le risque (pour une ferritine ≥ 2640 ng/ml) était de 1,6 (p = 0,031). Par contre, il n'y avait pas d'impact statistiquement significatif d'une hyperferritinémie pré-greffe sur la survie des patients avec une LMC ou un lymphome. Il y avait également une augmentation significative de la TRM (HR = 3,2 ; p = 0,002) mais pas du risque de rechute (HR = 0,8 ; p = 0,8) en cas de SMD et de ferritinémie dans le quartile le plus élevé. Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs pour les autres pathologies [12]. Platzbecker a émis quelques réserves sur cette étude : il serait intéressant de connaître l'étiologie des décès des patients présentant une surcharge en fer, son hypothèse étant que les infections sont le plus souvent en cause. La ferritinémie étant fortement corrélée au nombre de transfusions de CGR, elle serait le reflet du stade de la maladie. Ainsi, une hyperferritinémie et un support transfusionnel prolongé sont liés à un intervalle plus long entre le diagnostic et la greffe ; et plus la durée et la profondeur de la neutropénie sont importantes, plus le risque de décès par infections opportunistes est élevé. Ces deux éléments (durée de la neutropénie pré-greffe et délai entre le diagnostic et la greffe) devraient être pris en compte dans l'analyse multivariée pour confirmer que la ferritinémie est un facteur de risque indépendant [122]. Armand *et al.* ont alors regardé les causes des décès dans la population surchargée en fer : il y a effectivement plus d'infections mais sans que cela soit significatif en multivarié (RR = 1,9 ; p = 0,18). La

variable « durée de la neutropénie » n'était pas disponible, par contre le délai entre le diagnostic et la greffe a été analysé : il n'est pas associé à une ferritinémie plus élevée et n'a aucun impact sur la survie en cas de SMD ou de LA (RR = 1 ; p = 0,3).

En se basant sur cette première étude, Armand *et al* ont alors analysé 445 patients atteints de SMD et de LA et établi un score pronostique tenant compte des paramètres suivants :

<i>Calculation of the Prognostic Score</i>		<i>Final Multivariable Model for Overall Survival</i>		
Variable	Score	Variable	HR	P
Age		Age		
<40	0	<40	1.0	ref
≥40	1	≥40	1.8	.001
Disease		Disease		
Low-risk MDS,* AML, or ALL	0	Low-risk MDS/AML/ALL	1.0	ref
High-risk MDS* or transformed MDS	1	High-risk MDS/transformed MDS	2.0	.0005
Cytogenetics†		Cytogenetics		
Favorable	0	Favorable	1.0	ref
Intermediate	1	Intermediate	1.7	.014
Adverse	2	Adverse	3.2	<.0001
Stage		Stage		
CR1 or untreated MDS	0	CR1 or untreated MDS	1.0	ref
CR >1 or induction failure	1	CR >1 or induction failure	1.8	.001
AML/ALL untreated or active relapse	2	AML/ALL untreated or active relapse	2.4	<.0001
Ferritin		Ferritin		
RIC OR ferritin <2500 ng/dL	0	RIC OR ferritin <2500	1.0	ref
Ablative AND ferritin ≥2500 ng/dL	1	Ablative AND ferritin ≥2500	1.7	.007
Final score‡	Risk group			
≤2	Low			
3	Intermediate			
≥4	High			

*Low-risk MDS is defined as RA, RARS, or RCMD; high-risk MDS is defined as RAEB.

†For ALL, t(9;22) and t(4;11) are considered adverse, and all others intermediate. AML cytogenetics are grouped according to the MRC classification scheme, and MDS cytogenetics according to the IPSS scheme.

‡This is calculated as the sum of the individual components.

Abbreviations are as described in Tables 1 to 3.

Figure 36 : Eléments pris en compte pour le score pronostique des patients atteints de LA et SMD dans l'étude d'Armand *et al.*, Blood 2008

Les trois groupes de risque identifiés ont des profils de survie globale, de survie sans rechute, de mortalité toxique et d'incidence cumulative de rechute bien distincts :

<i>Summary of Outcomes in the Entire Cohort By Risk Group</i>					
Risk Group	% of pts	5-y OS	5-y DFS	5-y CIR	5-y NRM
Low	41%	56% (48-64)	51% (43-59)	25% (18-32)	24% (17-30)
Intermediate	31%	22% (10-33)	22% (12-32)	53% (42-65)	25% (17-32)
High	28%	5% (0-12)	6% (0-12)	58% (48-67)	36% (26-47)

Numbers in parentheses are 95% confidence intervals.

OS indicates overall survival; DFS, disease-free survival; CIR, cumulative incidence of relapse; NRM, non-relapse mortality.

Figure 37 : Groupes de risque selon le nouveau score pronostique de l'étude d'Armand *et al.*, Blood 2008

Dans cette étude, il est intéressant de noter que ce n'est pas la surcharge en fer seule qui est prise en compte comme facteur de mauvais pronostic mais associée à un conditionnement myéloablatif, les lésions tissulaires induites par un conditionnement plus fort associées à celle des radicaux libres provenant du fer libre étant peut-être plus importantes [13].

Ceci peut peut-être en partie expliquer pourquoi nous n'obtenons pas les mêmes résultats avec dans notre étude : en effet, la surcharge en fer pré-greffe n'est pas un facteur associé à un mauvais pronostic en analyse multivariée, mais comme nous l'avons déjà précisé, la population était très hétérogène et même en analyse de sous-groupe ne prenant en compte que les patients atteints de leucémies aiguës et myélodysplasies, les résultats sont similaires. Probablement qu'au sein de ce sous-groupe, la population étudiée reste encore trop disparate ou alors la proportion de patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif est trop faible et l'étude manque alors de puissance statistique.

Une autre équipe a établi un score pronostique de survie uniquement basé sur la surcharge en fer liée aux transfusions chez 78 patients auto ou allogreffés, atteints de SMD, LA et aplasie médullaire. Il prend en compte les trois éléments suivants : nombre de CGR transfusés avant la greffe > 25, ferritinémie > 1000 ng/ml et mesure semi-quantitative du fer intramédullaire de 6+. Les 27 patients ayant un score élevé (≥ 2 éléments sur 3) ont une survie nettement inférieure (5 mois versus 29,3), la mortalité étant attribuée dans ce groupe de patients à une augmentation de la TRM ($p = 0,018$). L'impact de la surcharge en fer n'est statistiquement significative que dans le sous-groupe de patients allogreffés ($p = 0,006$) [136].

En 2002, Altès *et al.* avaient déjà montré qu'une surcharge en fer augmentait la TRM en cas de d'auto (15 patients) et d'allogreffe (10 patients) de CSP. Pour cela, ils avaient pris en compte la ferritinémie avec un seuil très élevé à 3000 ng/ml et le coefficient de saturation de la transferrine ($\geq 100\%$). Ces deux paramètres étaient statistiquement associés, en analyse multivariée, à une diminution de la survie globale ($p = 0,03$ pour la ferritine et $p = 0,02$ pour la transferrine) et à une augmentation de la TRM (respectivement $p = 0,06$ et $p = 0,01$). Dans cette étude, l'effectif pris en compte est faible, mais les seuils des paramètres reflétant la surcharge en fer sont très élevés [4].

Enfin, Grey-Davies *et al.* ont eux aussi mis en évidence qu'une hémochromatose pré-greffe était un facteur de mauvais pronostic, mais sur une population très ciblée qu'est l'aplasie médullaire. L'étude porte sur 41 adultes et le seuil de ferritine élevé à plus de 2496 ng/ml est associé, en analyse multivariée, à une augmentation de la TRM (HR = 5,2 ; $p = 0,02$) et une diminution de la survie globale (HR = 3,7 ; $p = 0,0044$) [55].

Dans notre étude, un des facteurs de mauvais pronostic ayant un impact important en analyse multivariée sur la survie globale à un et deux ans, la survie sans événement à un an et la mortalité toxique à un et deux (avec p de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-5}) est un greffon de sang placentaire. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait que les sujets bénéficiant de ce type de

greffon étaient en général à un stade plus avancé de leur maladie. Trente-deux patients (soit 14 %) ont reçu un greffon de sang de cordon dans la population traitée à Nancy, ce qui représente une proportion importante par rapport aux études citées ci-dessus. Pour la plupart d'entre elles, la source du greffon n'est pas précisée (études de Lee, Okamoto, Pullarkat, Storey). Les deux études de Mahindra, celles de Fiaccadori, d'Altès et de Grey-Davies ne comportent pas d'allogreffe de sang placentaire. Seules celles d'Armand présentent un faible pourcentage de patients ayant reçus du sang de cordon : 4 patients sur 543 allogreffés (soit 1 %) dans la première et 13 patients sur 445 (soit 3 %) dans la seconde.

L'absence d'impact pronostic d'une surcharge en fer pré-greffe en analyse multivariée dans notre étude est peut-être expliquée par l'impact majeur de la source du greffon sur la survie et la mortalité toxique, les greffes de sang placentaire étant largement représentées ici (14 %) par rapport aux études publiées (1 à 3 %).

V.5 Impact de la surcharge en fer pré-greffe sur les complications post-greffe

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre une hémochromatose secondaire pré-greffe et les complications post-greffe comme une MVO, une MAT, une GVH aiguë et chronique, une infection ou une rechute. Il existe assez peu de données dans la littérature.

V.5.1 Maladie veino-occlusive

En 2005, Kallianpur *et al.* ont recherché une mutation du gène de l'hémochromatose (HFE) chez 166 patients adultes allogreffés pour des pathologies malignes et évalué prospectivement son impact sur la survenue d'une maladie veino-occlusive. Le risque de MVO était significativement plus élevé chez les patients porteurs d'au moins un allèle C282Y, mutation la plus fréquente (HR = 3,7), et augmentait avec le nombre d'allèles mutés

(HR = 1,7 chez les patients hétérozygotes, HR = 8,6 chez les homozygotes). Ainsi, une surcharge en fer primaire avant allogreffe de CSH est un facteur de risque de MVO [76].

En 2008, Jastaniah *et al.* ont rapporté une série de 15 enfants (4 porteurs d'une drépanocytose, 6 d'une thalassémie et 5 d'une LAM), allogreffés entre 2000 et 2003 avec un donneur familial, et chez qui était évaluée la surcharge en fer par la mesure de la ferritine, de la capacité totale de fixation du fer et la concentration hépatique en fer sur une biopsie. Cinq patients ont présenté une MVO. Les marqueurs montraient une surcharge en fer pré-greffe chez les patients atteints de pathologies malignes ou non, mais cette hémochromatose secondaire était associée à une inflammation hépatique et une MVO en cas de thalassémie uniquement [72].

Dans l'étude d'Armand *et al.* portant sur 543 adultes, une ferritinémie pré-greffe supérieure à 2034 ng/ml est associée à un risque de MVO à la limite de la significativité sur le plan statistique (HR = 1,7, p = 0,054) [12].

V.5.2 Maladie du greffon contre l'hôte

Dans l'étude de Pullarkat *et al.*, décrite dans le chapitre précédent, une ferritinémie pré-greffe supérieure à 1000 ng/ml est associée à une augmentation de la mortalité ou des GVHa de grade 2 à J100 (modèle linéaire généralisé, odds ratio = 3,11 ; p = 0,001) [126].

Par contre, dans la population étudiée par Mahindra *et al.*, il y a une augmentation significative de la TRM dans le groupe de patients présentant une ferritinémie supérieure à 1910 ng/ml et ce malgré une moindre incidence de GVH chronique (p = 0,019) mais pas de GVH aiguë (p = 0,10) [101].

Toutefois, il convient de rester prudent quant au diagnostic de GVH hépatique, une surcharge en fer pouvant manifester les mêmes symptômes : Kamble *et al.* rapportent les cas de 6 patients chez qui le diagnostic de GVH hépatique avait été établi, et présentant une hémochromatose secondaire (médiane de la ferritinémie : 7231 ng/ml, et du coefficient de saturation de la transferrine : 77 %). La biopsie hépatique, réalisée chez 4 patients, confirmait la présence d'une surcharge en fer sévère ainsi qu'une GVH hépatique. Les anomalies du bilan hépatique ont persisté malgré la poursuite ou l'intensification du traitement immunosuppresseur, mais se sont normalisées 7 mois après l'instauration d'un traitement de la surcharge en fer (par saignées et EPO) [79].

Lee *et al.* avaient également montré une diminution des complications hépatiques post-greffe en cas de traitement chélateur d'une surcharge en fer pré-greffe sur une population pédiatrique en analyse univariée [86].

V.5.3 Complications infectieuses

En cas d'autogreffe pour myélome multiple, la surcharge en fer est un facteur de risque d'infection sévère au décours, comme l'a montré l'étude de Miceli *et al.* comportant 367 patients. Cent quarante épisodes infectieux ont été décrits chez cent seize patients : 73 bactériémies, 40 pneumopathies, 25 colites sévères et 2 bactériémies avec choc septiques. En analyse multivariée, les facteurs de risque pré-greffe d'infection étaient une augmentation du fer intramédullaire et (HR = 2,72, $p < 10^{-4}$) et le tabagisme (HR = 1,7, $p = 0,022$) [109].

En cas d'allogreffe pour hémopathies malignes, l'étude de Pullarkat *et al.* montre un lien statistiquement significatif entre une surcharge en fer pré-greffe et une augmentation des complications infectieuses (modèle linéaire généralisé, odds ratio = 1,99 ; $p = 0,032$) [126].

Plus précisément, une hémochromatose pré-greffe est associée dans plusieurs études à un risque accru d'infections fongiques, les champignons ayant besoin de fer pour leur croissance [150]. Dans l'étude de Kontoyiannis *et al.*, 70 % des patients allogreffés ou traités pour hémopathies malignes et développant une aspergillose pulmonaire invasive, avaient une augmentation du fer intramédullaire par rapport à un groupe contrôle ($p < 0,001$) [81]. Iglesias-Osma *et al.*, qui se sont basés sur les dosages plasmatiques du fer, de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine pour évaluer la surcharge en fer, trouvaient des résultats similaires [70]. Altès *et al.* rapportent une série de 59 patients décédés au décours d'une autogreffe ou d'une allogreffe de CSH pour hémopathies malignes : 4/32 (12 %) patients avec une concentration hépatique en fer $< 150 \mu\text{mol/g}$ de poids sec et 10/27 (37 %) avec une concentration hépatique en fer $> 150 \mu\text{mol/g}$ présentaient une aspergillose invasive à l'autopsie ($p < 0,035$) [4]. Maertens *et al.* décrivent 5 patients (sur 263) ayant développé une mucormycose invasive au décours d'une transplantation de CSH pour leucémie. Par rapport à une population contrôle appariée, ces sujets présentaient une surcharge en fer plus importante (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine et nombre de nombre de CGR reçus ; $p < 0,05$) [100].

Dans notre étude, la ferritinémie moyenne des 34 patients avec une infection fongique est plus élevée (à 2076 versus 1682 ng/ml) sans que cela soit significatif.

V.5.4 Rechutes

Il est difficile sur le plan physiopathologique d'établir un lien entre une surcharge en fer et un risque accru d'hémopathie maligne. A notre connaissance, aucune étude ne montre une meilleure croissance des blastes ou autres cellules tumorales en présence de fer.

Toutefois, Kaloyannidis *et al.* ont montré, dans une série de 127 patients allogreffés pour hémopathies malignes, un risque de rechute à 5 ans pour les patients présentant une surcharge en fer et recevant un traitement chélateur (déferrioxamine) de 22 % versus 53 % pour les patients avec une surcharge en fer mais non traitée ($p < 0,003$), ce bénéfice étant restreint au sous-groupe des hémopathies myéloïdes. Parallèlement, pour les patients avec une surcharge non traitée, le risque de rechute à 5 ans est de 60 % versus 33 % pour les patients ne présentant pas de surcharge, soit avec une ferritinémie < 2000 ng/ml dans cette étude ($p < 0,04$) [77]. C'est la seule étude, parmi toutes celles récemment publiées et évaluant l'impact pronostique du fer en cas d'allogreffe pour hémopathies malignes, qui met en évidence un tel lien. Ces données restent à confirmer.

VI. CONCLUSION

Une hémochromatose secondaire pré-allogreffe de CSH est un facteur de mauvais pronostic bien établi dans les thalassémies et semble jouer un rôle similaire en cas d'hétopathies malignes (LA et SMD plus particulièrement).

Nous rapportons dans ce travail, les résultats d'une étude rétrospective, comportant 224 patients, évaluant l'influence d'une hyperferritinémie pré-greffe sur la survie globale (OS), la survie sans événement (EFS), la mortalité liée à la greffe (TRM) et les complications post-greffe (GVH, maladie veino-occlusive (MVO) et infections).

Une majorité de patients a une ferritine pré-greffe > 1600 ng/ml. Cette dernière est bien corrélée à la concentration hépatique en fer à l'IRM, réalisée en pré-greffe chez 168 patients. Un dosage de ferritine plasmatique peut donc suffire en pré-greffe pour évaluer la surcharge, l'IRM gardant sa place dans le suivi des patients recevant un traitement chélateur pour s'assurer de la désaturation en fer des organes.

Une ferritinémie >1600 ng/ml est associée à une diminution de l'OS ($p=0,009$), de l'EFS ($p=0,015$) et à une augmentation de la TRM ($p=0,05$) à deux ans en analyse univariée (méthode graphique de Kaplan Meier et test du Log Rank), mais n'est pas un facteur significativement associé à une diminution de la survie ni à une majoration de la TRM à deux ans en analyse multivariée (modèle de Cox). Les incidences des GVH aiguë, hépatique, de la MVO, des infections ne sont pas différentes entre les 2 groupes ; mais la ferritinémie moyenne des 34 patients ayant présenté une infection fongique invasive est de 2075 ng/ml versus 1682 pour les autres. Ces résultats sont discordants des dernières études publiées, probablement en grande partie en raison du fait que la population étudiée ici est hétérogène. Pourtant, une hémochromatose pré-greffe semble avoir un impact important sur la survie et les complications post-greffe et fait même partie des scores pronostiques.

Dans ce contexte, il est donc important d'attirer l'attention sur l'importance d'une évaluation précoce de la charge en fer de l'organisme avant de débiter le conditionnement de l'allogreffe de CSH et de discuter l'intérêt que pourrait avoir un traitement chélateur du fer avant la greffe chez des patients sélectionnés. C'est pour l'instant une question à laquelle aucune étude n'a encore répondu. Différents traitements sont disponibles (saignées éventuellement associées à un support par EPO en l'absence d'anémie, traitements chélateurs

par voie intraveineuse ou par voie orale) et devraient dans un avenir proche faire l'objet de travaux (annexe 8).

VII. BIBLIOGRAPHIE

- 1 Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewelin P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*, 1972; 25: 326-9
- 2 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaires et Recommandations. 2002
- 3 Alfrey CP, Jr., Lynch EC, Whitley CE. Characteristics of ferritin isolated from human marrow, spleen, liver, and reticulocytes. *J Lab Clin Med*, 1967; 70: 419-28
- 4 Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, et al. E. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002; 29: 987-9
- 5 Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1986-95
- 6 Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Baldassarri M, Galimberti M, Giardini C, et al. Needle liver biopsy in thalassaemia: analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol*, 1995; 89: 757-61
- 7 Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*, 2000; 343: 327-31
- 8 Angelucci E, Giovagnoni A, Valeri G, Paci E, Ripalti M, Muretto P, et al. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood*, 1997; 90: 4736-42
- 9 Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood*, 1997; 90: 994-8
- 10 Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*, 2002; 100: 17-21
- 11 Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol*, 2008; 141: 14-31
- 12 Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 2007; 109: 4586-8
- 13 Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Ritz J, et al. A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14: 28-35

- 14 Au WY, Lam WM, Chu WC, Tam S, Wong WK, Pennell DJ, et al. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. *Transplant Proc*, 2007; 39: 3369-74
- 15 Azar N, Valla D, Abdel-Samad I, Hoang C, Fretz C, Sutton L, et al. Liver dysfunction in allogeneic bone marrow transplantation recipients. *Transplantation*, 1996; 62: 56-61
- 16 Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med*, 1998; 129: 932-9
- 17 Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1988; 6: 1562-8
- 18 Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*, 1966; 62: 21-78
- 19 Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest*, 1993; 91: 1979-86
- 20 Bolonaki I, Stiakaki E, Lydaki E, Dimitriou H, Kambourakis A, Kalmantis T, et al. Treatment with recombinant human erythropoietin in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*, 1996; 13: 111-21
- 21 Bonetti MG, Castriota-Scanderbeg A, Criconia GM, Mazza P, Sacco M, Amurri B, et al. Hepatic iron overload in thalassemic patients: proposal and validation of an MRI method of assessment. *Pediatr Radiol*, 1996; 26: 650-6
- 22 Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, Davidoff A, Rijcken TH, Stark DD. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*, 1999; 212: 227-34
- 23 Bradley SJ, Gosriwitana I, Srichairatanakool S, Hider RC, Porter JB. Non-transferrin-bound iron induced by myeloablative chemotherapy. *Br J Haematol*, 1997; 99: 337-43
- 24 Brissot P, Bourel M, Herry D, Verger JP, Messner M, Beaumont C, et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology*, 1981; 80: 557-65
- 25 Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood*, 2003; 101: 15-9
- 26 Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*, 1994; 331: 567-73
- 27 Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Iron and infection: the heart of the matter. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005; 43: 325-30
- 28 Butt NM, Clark RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant*, 2003; 32: 909-13

- 29 Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*, 2006; 107: 3455-62
- 30 Chaston TB, Richardson DR. Iron chelators for the treatment of iron overload disease: relationship between structure, redox activity, and toxicity. *Am J Hematol*, 2003; 73: 200-10
- 31 Cho SJ, Lee SJ, Yoo ES, Ryu KH, Seoh JY, Hong KS, et al. Iron removal with phlebotomy and recombinant human erythropoietin in secondary hemochromatosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Int*, 2006; 48: 174-7
- 32 Cook JD, Lipschitz DA, Miles LE, Finch CA. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am J Clin Nutr*, 1974; 27: 681-7
- 33 Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socie G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*, 1999; 94: 2208-16
- 34 Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, Craddock C, Kaeda J, Kanfer E, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2000; 96: 2712-6
- 35 De Bock R, Middelheim AZ. Febrile neutropenia in allogeneic transplantation. *Int J Antimicrob Agents*, 2000; 16: 177-80
- 36 de la Serna J, Bornstein R, Garcia-Bueno MJ, Lahuerta-Palacios JJ. Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogeneic transplantation to prevent liver toxicity. *Bone Marrow Transplant*, 1999; 23: 95-7
- 37 Durken M, Nielsen P, Knobel S, Finckh B, Herrnring C, Dresow B, et al. Nontransferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants. *Free Radic Biol Med*, 1997; 22: 1159-63
- 38 EBMT. Blood and Marrow Transplantation. European School of Haematology, 2000:
- 39 Eisfeld A, Burkhardt R, Teupser D, Schroeder S, Krahl R, Junghans A, et al. Excess body iron stores strongly correlates with acute graft-versus-host disease of the liver and treatment related mortality after allogeneic haematologic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2006; 37: 429
- 40 Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P, Canva-Delcambre V, Paris JC, L'Hermine C. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1997; 168: 1205-8
- 41 Evens AM, Mehta J, Gordon LI. Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 34: 561-71
- 42 Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996; 13: 399-408
- 43 Ferrara JL, Guillen FJ, van Dijken PJ, Marion A, Murphy GF, Burakoff SJ. Evidence that large granular lymphocytes of donor origin mediate acute graft-versus-host disease. *Transplantation*, 1989; 47: 50-4

- 44 Fiaccadori V, Lim ZY, Kenyon M, Ceesay M, Hayden J, Ho AYL, et al. Pre-transplant serum ferritin as an independent factor in MDS patients undergoing reduced intensity conditioning HSCT. *Br J Haematol*, 2008; 141: 146
- 45 Fischer R, Tiemann CD, Engelhardt R, Nielsen P, Durken M, Gabbe EE, et al. Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry. *Am J Hematol*, 1999; 60: 289-99
- 46 Gandon Y, Guyader D, Heautot JF, Reda MI, Yaouanq J, Buhe T, et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology*, 1994; 193: 533-8
- 47 Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebille V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*, 2004; 363: 357-62
- 48 Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003; 102: 783-8
- 49 Gaziev D, Giardini C, Angelucci E, Polchi P, Galimberti M, Baronciani D, et al. Intravenous chelation therapy during transplantation for thalassemia. *Haematologica*, 1995; 80: 300-4
- 50 Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassaemia. *Br J Haematol*, 1995; 89: 868-73
- 51 Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 1974; 18: 295-304
- 52 Gomori JM, Horev G, Tamary H, Zandback J, Kornreich L, Zaizov R, et al. Hepatic iron overload: quantitative MR imaging. *Radiology*, 1991; 179: 367-9
- 53 Gordeuk VR, Brittenham GM. Bleomycin-reactive iron in patients with acute non-lymphocytic leukemia. *FEBS Lett*, 1992; 308: 4-6
- 54 Gordon LI, Brown SG, Tallman MS, Rademaker AW, Weitzman SA, Lazarus HM, et al. Sequential changes in serum iron and ferritin in patients undergoing high-dose chemotherapy and radiation with autologous bone marrow transplantation: possible implications for treatment related toxicity. *Free Radic Biol Med*, 1995; 18: 383-9
- 55 Grey-Davies ES, Datta-Nemdharry P, Ball S, Marsh J. Pre-transplant serum ferritin impacts on outcome in patients undergoing allogeneic haematologic stem cell transplantation for aplastic anaemia. *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41: 566
- 56 Gruber M, Hu CJ, Johnson RS, Brown EJ, Keith B, Simon MC. Acute postnatal ablation of Hif-2alpha results in anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104: 2301-6
- 57 Gutteridge JM, Rowley DA, Griffiths E, Halliwell B. Low-molecular-weight iron complexes and oxygen radical reactions in idiopathic haemochromatosis. *Clin Sci (Lond)*, 1985; 68: 463-7
- 58 Guyader D, Gandon Y, Robert JY, Heautot JF, Jouanolle H, Jacquelinet C, et al. Magnetic resonance imaging and assessment of liver iron content in genetic hemochromatosis. *J Hepatol*, 1992; 15: 304-8

- 59 Halliwell B. Iron and Damage to Biomolecules. CRC Press ed; 1989.
- 60 Halliwell B, Aruoma OI, Mufti G, Bomford A. Bleomycin-detectable iron in serum from leukaemic patients before and after chemotherapy. Therapeutic implications for treatment with oxidant-generating drugs. *FEBS Lett*, 1988; 241: 202-4
- 61 Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood*, 2000; 96: 76-9
- 62 Harrison P, Neilson JR, Marwah SS, Madden L, Bareford D, Milligan DW. Role of non-transferrin bound iron in iron overload and liver dysfunction in long term survivors of acute leukaemia and bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*, 1996; 49: 853-6
- 63 Harrison PM. Ferritin: an iron-storage molecule. *Semin Hematol*, 1977; 14: 55-70
- 64 Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 1255-60
- 65 Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 2004; 117: 285-97
- 66 Hissen AH, Wan AN, Warwas ML, Pinto LJ, Moore MM. The *Aspergillus fumigatus* siderophore biosynthetic gene *sidA*, encoding L-ornithine N5-oxygenase, is required for virulence. *Infect Immun*, 2005; 73: 5493-503
- 67 Ho GT, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004; 16: 157-62
- 68 Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2000; 34: 55-69
- 69 Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood*, 2003; 102: 17-24
- 70 Iglesias-Osma C, Gonzalez-Villaron L, San Miguel JF, Caballero MD, Vazquez L, de Castro S. Iron metabolism and fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Clin Pathol*, 1995; 48: 223-5
- 71 Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J*, 1972; 4: 206-8
- 72 Jastaniah W, Harmatz P, Pakbaz Z, Fischer R, Vichinsky E, Walters MC. Transfusional iron burden and liver toxicity after bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 50: 319-24
- 73 Jensen PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*, 2004; 124: 697-711
- 74 Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Ellegaard J. Evaluation of transfusional iron overload before and during iron chelation by magnetic resonance imaging of the liver and determination of serum ferritin in adult non-thalassaemic patients. *Br J Haematol*, 1995; 89: 880-9

- 75 Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*, 2003; 101: 91-6
- 76 Kallianpur AR, Hall LD, Yadav M, Byrne DW, Speroff T, Dittus RS, et al. The hemochromatosis C282Y allele: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2005; 35: 1155-64
- 77 Kaloyannidis P, Yannaki E, Bitzioni E, Bartzoudis D, Batsis I, Papatheanasiou M, et al. Desferrioxamine administration post allogeneic stem cell transplantation reduces the relapse risk, especially in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41: 402
- 78 Kamble R, Mims M. Iron-overload in long-term survivors of hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2006; 37: 805-6
- 79 Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006; 12: 506-10
- 80 Klaesson S, Ringden O, Ljungman P, Lonnqvist B, Wennberg L. Reduced blood transfusions requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomised, double-blind study with high-dose erythropoietin. *Bone Marrow Transplant*, 1994; 13: 397-402
- 81 Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, Giralt S, Cortes J, Raad, II, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 2007; 110: 1303-6
- 82 Kornreich L, Horev G, Yaniv I, Stein J, Grunebaum M, Zaizov R. Iron overload following bone marrow transplantation in children: MR findings. *Pediatr Radiol*, 1997; 27: 869-72
- 83 Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*, 1977; 33: 363-74
- 84 Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. San Diego: Academic Press; 2000.
- 85 Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem Cells*, 2002; 20: 485-92
- 86 Lee JW, Kim HR, Kim EK, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Effect of ferritin and iron chelating therapy on haematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41: 431
- 87 Leon P, Jimenez M, Barona P, Sierrasesumaga L. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. *Med Pediatr Oncol*, 1998; 30: 110-6
- 88 Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol*, 2003; 4: 459-60
- 89 Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with

- metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 5960-72
- 90 Li CK, Lai DH, Shing MM, Chik KW, Lee V, Yuen PM. Early iron reduction programme for thalassaemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000; 25: 653-6
- 91 Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *Am J Hematol*, 1999; 61: 262-4
- 92 Link H, Boogaerts MA, Fauser AA, Slavin S, Reiffers J, Gorin NC, et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood*, 1994; 84: 3327-35
- 93 Locatelli F, Zecca M, Pedrazzoli P, Prete L, Quaglini S, Comoli P, et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant*, 1994; 13: 403-10
- 94 Locatelli F, Zecca M, Ponchio L, Beguin Y, Giorgiani G, Maccario R, et al. Pilot trial of combined administration of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor to children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1994; 14: 929-35
- 95 Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev*, 2002; 16: 81-5
- 96 Lucarelli G, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, Galimberti M, Polchi P, et al. Fate of iron stores in thalassaemia after bone-marrow transplantation. *Lancet*, 1993; 342: 1388-91
- 97 Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med*, 1993; 329: 840-4
- 98 Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*, 1990; 322: 417-21
- 99 Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood*, 1995; 86: 1261-8
- 100 Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant*, 1999; 24: 307-12
- 101 Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, Rybicki L, Brown S, Pohlman B, et al. Prognostic impact of elevated pretransplant serum ferritin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2007; 110: 1109
- 102 Mahindra A, Sobecks R, Rybicki L, Brown S, Pohlman B, Kalaycio M, et al. Elevated ferritin is associated with poorer survival following nonablative allogeneic transplantation. *Blood*, 2007; 110: 1986

- 103 Majhail NS, Defor TE, Kang B, Paley C, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14: 142
- 104 Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2008:
- 105 Mariotti E, Angelucci E, Agostini A, Baronciani D, Sgarbi E, Lucarelli G. Evaluation of cardiac status in iron-loaded thalassaemia patients following bone marrow transplantation: improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. *Br J Haematol*, 1998; 103: 916-21
- 106 Mavrogeni S, Gotsis ED, Berdousi E, Ladis V, Verganelakis D, Toulas P, et al. Myocardial and hepatic T2* magnetic resonance evaluation in ex-thalassemic patients after bone-marrow transplantation. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007; 23: 739-45
- 107 McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*, 1993; 118: 255-67
- 108 McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, Burnett AK, Campbell M, Tansey P, et al.. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1996; 17: 63-6
- 109 Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, et al.. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*, 2006; 37: 857-64
- 110 Morado M, Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aguado MJ, Arrieta R, Quevedo E, et al. BMT: Serum Ferritin as Risk Factor for Venooclusive Disease of the Liver. Prospective Cohort Study. *Hematology*, 2000; 4: 505-512
- 111 Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol*, 2003; 121: 187-9
- 112 Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001; 98: 8780-5
- 113 Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, Tondury P, Gabbe EE, Janka GE. Liver iron stores in patients with secondary haemosiderosis under iron chelation therapy with deferoxamine or deferiprone. *Br J Haematol*, 1995; 91: 827-33
- 114 Okamoto S, Nakaya A, Kato J, Yamazaki R, Aisa Y, Ikeda Y, et al. Prognostic impact of pre-transplant serum ferritin level in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41: 393
- 115 Olivieri NF. The beta-thalassemyias. *N Engl J Med*, 1999; 341: 99-109
- 116 Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood*, 1997; 89: 739-61

- 117 Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med*, 1998; 339 : 417-23
- 118 Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*, 1994; 331: 574-8
- 119 Papakonstantinou OG, Maris TG, Kostaridou V, Gouliamos AD, Koutoulas GK, Kalovidouris AE, et al. Assessment of liver iron overload by T2-quantitative magnetic resonance imaging: correlation of T2-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. *Magn Reson Imaging*, 1995; 13: 967-77
- 120 Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferiasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*, 2006; 91: 873-80
- 121 Pippard MJ. Measurement of iron status. *Prog Clin Biol Res*, 1989; 309: 85-92
- 122 Platzbecker U, Ehninger G, Bornhauser M. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem-cell transplantation. *Blood*, 2007; 110: 3083; author reply 3083-4
- 123 Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferiasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*, 2008; 80: 168-76
- 124 Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*, 2001; 115: 239-52
- 125 Porter JC, Leahey A, Polise K, Bunin G, Manno CS. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 1996; 129: 656-60
- 126 Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagens A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects survival and increases risk of graft-versus-host disease and blood stream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2007; 110: 2981
- 127 Riggio O, Montagnese F, Fiore P, Folino S, Giambartolomei S, Gandin C, et al. L. Iron overload in patients with chronic viral hepatitis: how common is it? *Am J Gastroenterol*, 1997; 92: 1298-1301
- 128 Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant*, 2006; 37: 249-61
- 129 Rose C, Ernst O, Hecquet B, Maboudou P, Renom P, Noel MP, et al. Quantification by magnetic resonance imaging and liver consequences of post-transfusional iron overload alone in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Haematologica*, 2007; 92: 850-3

- 130 Sahlstedt L, Ebeling F, von Bonsdorff L, Parkkinen J, Ruutu T. Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 2001; 113: 836-8
- 131 Sausville EA, Peisach J, Horwitz SB. Effect of chelating agents and metal ions on the degradation of DNA by bleomycin. *Biochemistry*, 1978; 17: 2740-6
- 132 Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med*, 1981; 304: 319-24
- 133 Schaible UE, Kaufmann SH. Iron and microbial infection. *Nat Rev Microbiol*, 2004; 2: 946-53
- 134 Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*, 1980; 69: 204-17
- 135 Stark DD, Bass NM, Moss AA, Bacon BR, McKerrow JH, Cann CE, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of experimentally induced liver disease. *Radiology*, 1983; 148: 743-51
- 136 Storey JA, Connor R, Lewis ZT, Lovato J, Hurd D, Torti FM, et al. The transfusion iron overload score is a potential predictor of survival in stem cell transplant patients. *Blood*, 2007; 110: 1108
- 137 Strasser SI, Kowdley KV, Sale GE, McDonald GB. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 22: 167-73
- 138 Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch HG, et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood*, 1999; 93: 3259-66
- 139 Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol*, 1991; 28: 250-9
- 140 Sullivan KM, Mori M, Sanders J, Siadak M, Witherspoon RP, Anasetti C, et al. Late complications of allogeneic and autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1992; 10: 127-34
- 141 Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*, 2000; 110: 971-7
- 142 Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, Papayannopoulou T, Borgna-Pignatti C, De Stefano P, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*, 1982; 2: 227-9
- 143 Thomsen C, Wiggers P, Ring-Larsen H, Christiansen E, Dalhoj J, Henriksen O, et al. Identification of patients with hereditary haemochromatosis by magnetic resonance imaging and spectroscopic relaxation time measurements. *Magn Reson Imaging*, 1992; 10: 867-79
- 144 Tichit R. Surcharge en fer chez les patients ayant bénéficiés de greffes de cellules souches hématopoïétiques. Nancy: faculté de médecine; 2004.
- 145 Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML, Garcia A, Figuera A, Gomez-Garcia de Soria VGG, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*, 2000; 26: 649-55

- 146 van Asbeck BS, Marx JJ, Struyvenberg A, Verhoef J. Functional defects in phagocytic cells from patients with iron overload. *J Infect*, 1984; 8: 232-40
- 147 Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2007; 136: 501-8
- 148 von Bonsdorff L, Sahlstedt L, Ebeling F, Ruutu T, Parkkinen J. Apotransferrin administration prevents growth of *Staphylococcus epidermidis* in serum of stem cell transplant patients by binding of free iron. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003; 37: 45-51
- 149 Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*, 1981; 304: 1529-33
- 150 Weinberg ED. Iron depletion: a defense against intracellular infection and neoplasia. *Life Sci*, 1992; 50: 1289-97
- 151 Worwood M. The laboratory assessment of iron status--an update. *Clin Chim Acta*, 1997; 259: 3-23
- 152 Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 1027-32
- 153 Yoshida Y, Furuta S, Niki E. Effects of metal chelating agents on the oxidation of lipids induced by copper and iron. *Biochim Biophys Acta*, 1993; 1210: 81-8
- 154 Zaia JA. Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1990; 4: 603-23
- 155 Zeigler ZR, Shadduck RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant*, 1995; 15: 247-53

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Glucksberg

Stades de sévérité des atteintes viscérales au cours de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte.

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Éruption maculo-papuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dL (34-50 µmol/L)	Diarrhée > 500 mL/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro- intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculo-papuleuse touchant 25 à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dL (51-102 µmol/L)	Diarrhée > 1 000 mL/j et < 1 500 mL/j
3	Éruption maculo-papuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dL (103-255 µmol/L)	Diarrhée > 1 500 mL/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine > 15 mg/dL (> 255 µmol/L)	Diarrhée > 1 500 mL/j + douleurs abdominales +/- iléus

GVHD : *graft versus host disease*.

Grades de sévérité de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte.

Grade Glucksberg	Stade peau	Stade intestin	Stade foie	Karnofsky
I	1	0	0	
	2	0	0	
II	0-2	1	0-1	50-75
	0-2	0-1	1	
	3	1	0-1	
	3	0-1	1	
	3	0	0	
III	0-2	2	0-2	25-50
	0-2	0-2	2	
	3	0-3	2-3	
	3	2-3	0-3	
	0-3	0-3	4	
IV	0-3	4	0-4	0-25
	4	0-4	0-4	

Annexe 2 : Classification de la GVH chronique

D'après Schulman *et al.*, Am J Med ; 1980 ; 69 : 204-217 et Atknison K. In : Graft in Host Disease, Burakoff *et al.* New York. Ed Dekker, 1990.

Grade	Type d'atteinte
Limité	➤ atteinte cutanée localisée et/ou atteinte hépatique
Extensif	➤ atteinte cutanée généralisée ou ➤ atteinte cutanée localisée, ou atteinte hépatique, plus l'une des atteintes suivantes : <ul style="list-style-type: none">• histologie hépatique montrant une hépatite chronique agressive, une nécrose ou une cirrhose : ou• atteinte oculaire (Schirmer < 5 mm) ou• atteinte salivaire ou buccale démontrée par biopsie ou• atteinte de tout autre organe

Annexe 3 : Classification de Bearman

Table 1. Regimen-Related Toxicity According to Organ System

	Grade I	Grade II	Grade III
Cardiac toxicity	Mild EKG abnormality, not requiring medical intervention; or noted heart enlargement on CXR with no clinical symptoms	Moderate EKG abnormalities requiring and responding to medical intervention; or requiring continuous monitoring without treatment; or congestive heart failure responsive to digitalis or diuretics	Severe EKG abnormalities with no or only partial response to medical intervention; or heart failure with no or only minor response to medical intervention; or decrease in voltage by more than 50%
Bladder toxicity	Macroscopic hematuria after 2 d from last chemotherapy dose with no subjective symptoms of cystitis and not caused by infection	Macroscopic hematuria after 7 d from last chemotherapy dose not caused by infection; or hematuria after 2 d with subjective symptoms of cystitis not caused by infection	Hemorrhagic cystitis with frank blood, necessitating invasive local intervention with installation of sclerosing agents, nephrostomy or other surgical procedure
Renal toxicity	Increase in creatinine up to twice the baseline value (usually the last recorded before start of conditioning)	Increase in creatinine above twice baseline but not requiring dialysis	Requirement of dialysis
Pulmonary toxicity	Dyspnea without CXR changes not caused by infection or congestive heart failure; or CXR showing isolated infiltrate or mild interstitial changes without symptoms not caused by infection or congestive heart failure	CXR with extensive localized infiltrate or moderate interstitial changes combined with dyspnea and not caused by infection or CHF; or decrease of PO ₂ (>10% from baseline) but not requiring mechanical ventilation or >50% O ₂ on mask and not caused by infection or CHF	Interstitial changes requiring mechanical ventilatory support or >50% oxygen on mask and not caused by infection or CHF
Hepatic toxicity	Mild hepatic dysfunction with 2.0 mg% \leq bilirubin \leq 6.0 mg%; or weight gain >2.5% and <5% from baseline, of noncardiac origin; or SGOT increase more than 2-fold but less than 5-fold from lowest preconditioning	Moderate hepatic dysfunction with bilirubin >6 mg% <20 mg%; or SGOT increase >5-fold from preconditioning; or clinical ascites or image documented ascites \geq 100 mL; or weight gain >5% from baseline of noncardiac origin	Severe hepatic dysfunction with bilirubin >20 mg%; or hepatic encephalopathy; or ascites compromising respiratory function
CNS toxicity	Somnolence but the patient is easily arousable and oriented after arousal	Somnolence with confusion after arousal; or other new objective CNS symptoms with no loss of consciousness not more easily explained by other medication, bleeding, or CNS infection	Seizures or coma not explained (documented) by other medication, CNS infection, or bleeding
Stomatitis	Pain and/or ulceration not requiring a continuous IV narcotic drug	Pain and/or ulceration requiring a continuous IV narcotic drug (morphine drip)	Severe ulceration and/or mucositis requiring preventive intubation; or resulting in documented aspiration pneumonia with or without intubation
GI toxicity	Watery stools >500 mL but <2,000 mL every d not related to infection	Watery stools >2,000 mL every d not related to infection; or macroscopic hemorrhagic stools with no effect on cardiovascular status not caused by infection; or subileus not related to infection	Ileus requiring nasogastric suction and/or surgery and not related to infection; or hemorrhagic enterocolitis affecting cardiovascular status and requiring transfusion

NOTE. Grade IV regimen-related toxicity is defined as fatal toxicity.
Abbreviations: CXR, chest x-ray; IV, intravenous.

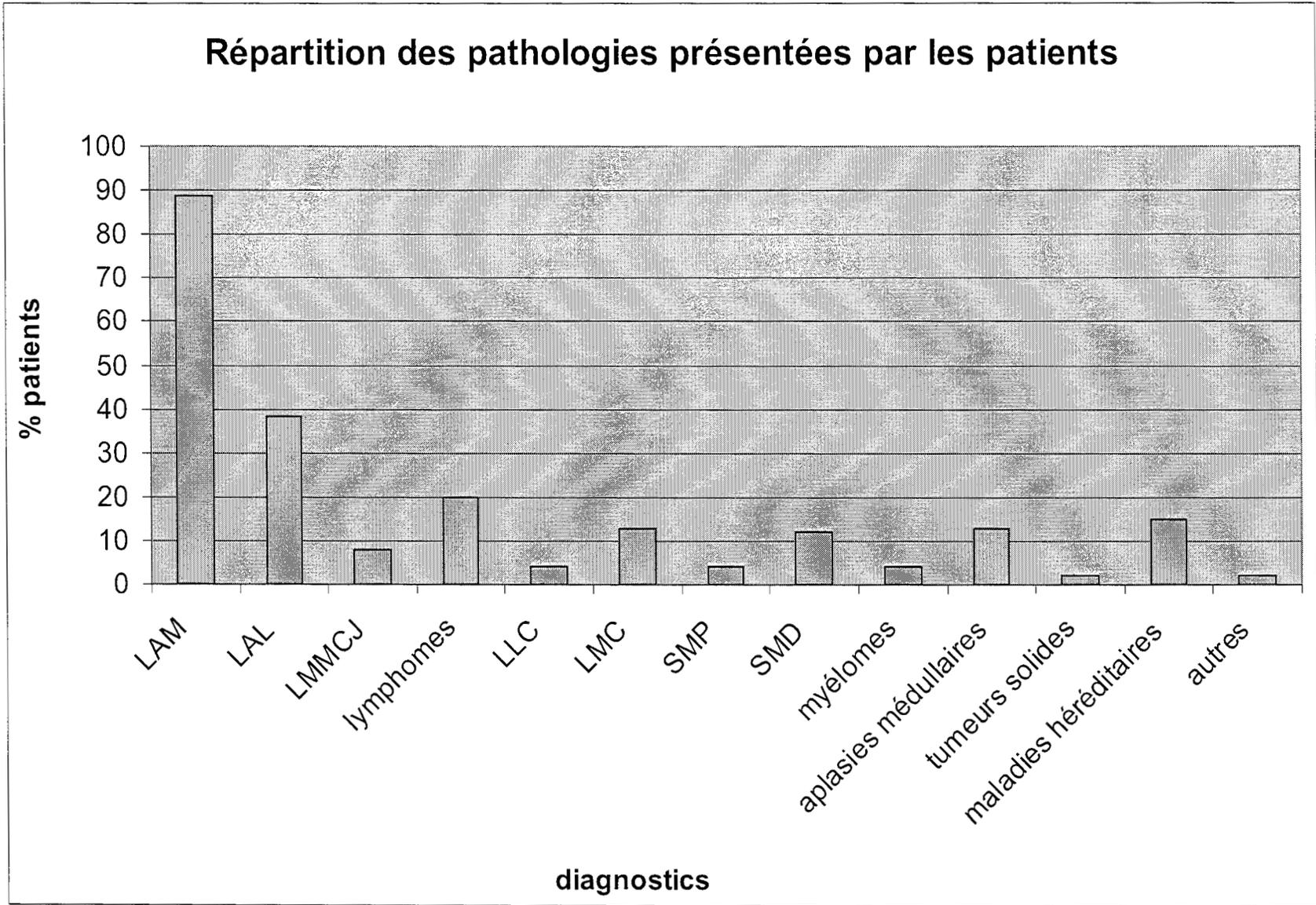
Annexe 4 : Score de Zeigler

Grades	LDH	schizocytes
grade 0	N ou ↗	$\leq 1,2 \%$
grade 1	N	$\geq 1,3 \%$
grade 2	↗	1,3 – 4,8 %
grade 3	↗	4,9 – 9,6 %
grade 4	↗	$\geq 9,7 \%$

LDH : lactates déshydrogénase,

N : normal,

↗ : augmentéCaractéristiques de la population étudiée



Annexe 6 : Caractéristiques de la population étudiée

Effectif total : 224 patients (%)

Sexe du receveur	- Homme	120 (54)
	- Femme	104 (46)
Age à la greffe (an)	- Moyenne	26,9
	- Médiane	24,8
	- Ecart type	17,7
	- Minimum	0,1
	- Maximum	64,4
	- Enfants	86 (38)
	- Adultes	138 (62)
Diagnostic	- LAM	89 (39,7)
	- LAL	38 (17)
	- SMD	12 (5,4)
	- LMMJC	8 (3,6)
	- LMC	13 (5,8)
	- SMP Phi-	4 (1,8)
	- LLC	4 (1,8)
	- Lymphomes	20(8,9)
	- Myélomes	4 (1,8)
	- Tumeurs solides	2 (0,9)
	- Aplasies médullaires	9 (4)
	- Maladies héréditaires	15 (6,6)
	- Autres	2 (0,9)
Délai entre diagnostic et greffe (mois)	- Moyenne	23
	- Médiane	12
	- Ecart type	33
	- Minimum	1
	- Maximum	251

Groupe de risque	- Haut risque	108 (48)
	- Bas risque	116 (52)
Dosage de la ferritine (ng/ml)	- Moyenne	1742
	- Médiane	1334
	- Ecart type	1740
	- Minimum	13
	- Maximum	13157
Mesure de la concentration hépatique en fer par IRM (μmol/g de foie sec)	- effectif concerné	168 (75)
	- Moyenne	147
	- Médiane	150
	- Ecart type	95
	- Minimum	5
	- Maximum	350
Chélation du fer avant ou pendant la greffe	Effectif	20 (9)
Type de greffe	- Géno-identique	103 (46)
	- Phéno-identique 10/10	50 (22)
	- Phéno-identique 9/10	38 (17)
	- Cordon	32 (14)
	- Haplo-identique	1
Source du greffon	- Moelle osseuse	114 (51)
	- Cellules souches périphériques	76 (34)
	- Sang placentaire	32 (14)
Sexe du donneur	- Homme	120 (54)
	- Femme	104 (46)
Compatibilité ABO	- Compatibilité	108 (48)
	- Incompatibilité mineure	70 (31)
	- Incompatibilité majeure	46 (21)
Statut CMV	- Donneur +	96 (43)
	- Receveur +	91 (41)
	- Couple donneur et receveur -	87 (39)
	- Couple donneur ou receveur +	137(61)

Conditionnement myéloablatif	- Effectif - ICT 12 Gray - Busulfan	117 (52) 67 (57) 50 (43)
Conditionnement non myéloablatif	- Effectif - Fludarabine + Melphalan - Autre	107 (48) 60 (56) 47 (44)
Sérum anti-lymphocytaire (SAL)	- Frésénus® 40mg/kg ou thymoglobulines < 7,5mg/kg - Frésénus® 40mg/kg ou thymoglobulines < 7,5mg/kg - pas de SAL	106 (47) 45 (20) 73 (33)
Prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH)	- Ciclosporine + Méthotrexate - Ciclosporine + Mycophénolate mofétil - Autre	96 (43) 91 (41) 37 (16)
GVH aiguë	- Pas de GVH aiguë - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4	66 (29) 23 (10) 116 (52) 12 (5) 7 (3)
GVH aiguë hépatique	- Pas de GVH aiguë hépatique - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 - Grade 4	131 (84) 13 (8,3) 7 (4,5) 2 (1,3) 3 (1,9)
GVH chronique	- Oui - Non - Non évaluable (patient décédé avant J100 ou recul insuffisant)	114(56,2) 89 (43,2) 21 (9)

Recul (mois)	- Moyenne	23
	- Médiane	18
	- Ecart type	27
	- Minimum	1
	- Maximum	145

Annexe 7 : Devenir des patients ayant reçus un traitement chélateur du fer avant ou pendant la greffe

Age (ans)	Diagnostic	Délai diagnostic greffe (mois)	Niveau de Risque	Type de greffe	Conditionnement	Ferritine (ng/ml)	IRM ($\mu\text{mol/g}$)	GVHa	GVHc	MAT	MVO	Infections	Rechute	Décès
12	SMD	7	Elevé	phéno 10/10	myéloablatif	2111		Grade 2	Extensive	Non	Grade 1	Adénovirus, Sepsis	Non	Non
50	LAM	16	Elevé	géno	RIC	4980		Grade 2	Extensive	Non	Non	VZV	Non	Non
28	LAM	15	Elevé	cordon	RIC	4489	300	Grade 2	Limitée	Non	Non	Non	Non	Non
20	LAM	66	Elevé	phéno 9/10	RIC	4210	310	Grade 2	Extensive	Non	Non	Non	Non	Non
45	LAM	4	Bas	géno	myéloablatif	2580	70	Grade 2	Extensive	Non	Non	Adénovirus, VZV, virus respiratoire, sepsis	Non	Non
58	LAM	4	Elevé	phéno 10/10	RIC	7286	350	Grade 1	Non	Non	Non	Mycose, sepsis	Non	Oui
45	SMD	59	Elevé	géno	RIC	13157	350	Grade 2	Limitée	Non	Non	Virus respiratoire	Non	Non
13	LAL	8	Bas	phéno 10/10	myéloablatif	4200		Grade 2	Extensive	Oui	Grade 1	HHV6, virus respiratoire, sepsis	Non	Non
34	LAM	5	Elevé	cordon	myéloablatif	3868		Grade 2	Non évaluable	Non	Non	Non	Oui	Oui
40	LAM	29	Bas	phéno 9/10	RIC	4073	300	Non	Limitée	Non	Non	EBV, sepsis	Non	Non

Age (ans)	Diagnostic	Délai diagpnstic greffe (mois)	Niveau de Risque	Type de greffe	Conditionnement	Ferritine (ng/ml)	IRM ($\mu\text{mol/g}$)	GVHa	GVHc	MAT	MVO	Infections	Rechute	Décès
23	AA	4	Bas	géno	RIC	75	75	Non	Extensive	Non	Non	Non	Non	Non
44	LMC	99	Elevé	phéno 9/10	RIC	8000	340	Grade 2	Extensive	Non	Non	EBV, VZV, sepsis	Non	Oui
26	LAM	25	Elevé	phéno 10/10	RIC	3500	340	Non	Non évaluable	Non	Non	CMV, sepsis	Non	Non
48	SMD	209	Elevé	phéno 9/10	RIC	4604	240	Non	Non évaluable	Non	Non	CMV	Non	Non
31	LAM	64	Elevé	phéno 9/10	RIC	1850	230	Grade 2	Extensive	Non	Non	Non	Oui	Oui
37	Lymphome	18	Elevé	géno	RIC	163		Grade 2	Extensive	Non	Non	CMV, virus respiratoire, sepsis	Non	Non
31	LAM	52	Elevé	phéno 9/10	RIC	2690	260	Non	Non	Non	Non	CMV, sepsis	Non	Non
33	LAM	20	Elevé	cordon	RIC	5106	270	Grade 2	Extensive	Non	Non	Adénovirus, HHV6, sepsis	Non	Non
58	LAM	44	Elevé	géno	RIC	2950	270	Grade 2	Extensive	Non	Non	Mycose, CMV, HHV6, VZV, virus respiratoire	Non	Non
37	LAM	21	Elevé	phéno 10/10	RIC	2270	260	Grade 1	Non	Non	Non	HHV6, sepsis	Non	Non

Quelles thérapeutiques proposer ?

Bien que, dans l'étude présentée ici, une surcharge en fer pré-greffe n'ait pas d'impact négatif sur la survie ou les complications post-greffe, ce n'est pas le cas des études publiées dans la littérature. Il est donc légitime de s'interroger sur l'intérêt que pourrait avoir un traitement chélateur du fer avant la greffe chez des patients sélectionnés. Les vingt patients qui ont bénéficié d'un tel traitement à Nancy sont trop peu nombreux et n'ont pas été sélectionnés de façon suffisamment rigoureuse pour répondre à cette question.

A Quels traitements utiliser ?

- a/ L'érythropoïétine

L'EPO est un facteur de croissance hématopoïétique qui agit sur les cellules progénitrices érythrocytaires : elle augmente de façon modérée le nombre de cellules érythrocytaires immatures (*Erythroid burst-forming units* ou BFU-E). Elle provoque ainsi un afflux de cellules BFU-E dans le compartiment des cellules érythrocytaires plus matures (*Erythroid colony-forming units* ou CFU-E) et elle stimule leur différenciation. Elle empêche la mort programmée des cellules CFU-E, leur permettant ainsi de se différencier en érythrocytes. La production d'EPO se fait au niveau du rein, où elle est régulée en fonction de l'oxygène qui lui est délivré, afin de maintenir une concentration physiologique en globules rouges [56]. De plus en plus, on s'aperçoit qu'elle a de nombreux autres effets non hématologiques [11] et joue un rôle dans diverses réponses cellulaires : mitogenèse, chimiotactisme, angiogenèse, mobilisation intracellulaire de calcium, inhibition de l'apoptose [85].

Son utilisation chez l'adulte dans de nombreux cancers est maintenant reconnue. L'anémie est alors souvent multifactorielle : saignement, hémolyse, infiltration médullaire et toxicité des traitements utilisés. Pour certains cas de tumeurs solides, il existe une diminution de l'EPO circulante par rapport à l'anémie, suggérant que le mécanisme de régulation de l'EPO est défectueux. Certaines cytokines pro-

inflammatoires (Interleukine 1, *Tumor Necrosis Factor- α*) diminueraient la synthèse d'EPO. Il a été clairement montré que l'utilisation de cette molécule chez les patients atteints de cancer permettait une augmentation de la concentration en hémoglobine, une diminution des besoins transfusionnels durant le traitement (entre 30 et 60 % selon les études) et une amélioration de la qualité de vie avec notamment une augmentation des fonctions cognitives [64, 88, 89, 152]. L'agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, l'*American Society of Clinical Oncology* et l'*American Society of hematology* ont proposé en 2002 des recommandations d'utilisation de l'EPO pour les patients atteints de cancer, en s'appuyant sur des méta-analyses effectuées sur un grand nombre d'études [2]. Les valeurs seuil de concentration en hémoglobine au-dessous desquelles on peut avoir recours à un traitement par EPO sont de 10 g/dl ou 12 g/dl avec diminution rapide. Les doses d'EPO recommandées sont de 150 UI/kg, 3 fois par semaine pendant une durée d'au moins 4 semaines (le délai minimal d'obtention d'une réponse après initiation du traitement étant de 2 à 3 semaines), pouvant être augmenté à 300 UI/kg, 3 fois par semaine ou 40 000 UI par semaine chez l'adulte, en cas d'efficacité insuffisante.

En ce qui concerne les enfants, peu de données sont disponibles, la plupart des études concernant les patients adultes. Les quelques études pédiatriques, réalisées avec des doses modérées d'EPO, ont des résultats sensiblement similaires à ceux des adultes. Bolonaki *et al.* ont comparé l'efficacité d'un traitement par EPO entre un groupe de 15 enfants présentant une hémopathie et un groupe de 15 enfants présentant une tumeur solide : les besoins transfusionnels étaient diminués de 66 % dans chaque groupe ; les patients ayant le mieux répondu étant ceux qui avaient un dosage plasmatique d'EPO pré-thérapeutique inférieur à 100 UI/L [20]. Leon *et al.* ont étudié, en 1998, l'efficacité d'un traitement par EPO à la dose de 150 UI/kg/j, 5 jours par semaine, pendant 12 semaines, chez 35 enfants présentant des tumeurs solides par rapport à un groupe contrôle historique : 72 % des patients ont répondu au traitement avec une concentration en hémoglobine qui augmentait en moyenne de 9,8 +/- 0,6 à 12,4 +/- 1,7 g/dl. Il n'y avait pas d'augmentation de l'hémoglobine dans le groupe contrôle. Des transfusions sanguines étaient nécessaires à 16 % des patients traités par EPO versus 96 % dans le groupe contrôle [87]. Porter *et al.* ont étudié, au cours d'une étude randomisée en double aveugle avec placebo, l'utilisation de l'EPO à la dose de 150 UI/kg, 3 fois par semaine, chez 20 enfants atteints de sarcome : les besoins transfusionnels dans le groupe des patients traités par EPO était de 23 ml/kg versus

80 ml/kg dans le groupe placebo ($p = 0,02$), sachant que tous les enfants recevaient une supplémentation martiale de 6 mg/j de fer élément [125]. Bien que ces résultats soient encourageants, il est nécessaire de réaliser des études randomisées avec un plus grand nombre de patients.

L'utilisation plus large de l'EPO chez les adultes mais aussi chez les enfants traités pour des hémopathies leur permettrait de recevoir moins de transfusions sanguines et donc de présenter moins de surcharges en fer secondaires. Ceux nécessitant d'avoir recours à l'allogreffe de CSH pourraient bénéficier, dès le début de leur prise en charge, d'un traitement par EPO, traitement préventif d'une surcharge en fer pré-greffe. De nombreux auteurs, qui ne trouvent pas l'efficacité de l'EPO suffisante, ne prennent en compte que le gain de transfusions sanguines mais occultent complètement le problème de la surcharge ferrique. Il faut dire qu'aucune étude relative à l'efficacité de l'EPO n'aborde le problème sous l'angle de l'hémochromatose secondaire. Nous avons vu qu'il existe des valeurs seuils en terme d'importance de surcharge en fer ainsi qu'en terme de durée d'exposition au-delà desquelles les conséquences cliniques sont importantes. La diminution des besoins transfusionnels peut permettre de ne pas dépasser ces seuils.

L'efficacité et l'innocuité du traitement par EPO au cours des greffes de CSH ont été étudiée : en cas d'allogreffe, l'EPO augmentait la prise de greffe de la lignée érythrocytaire, il n'y avait pas de différence de prise des autres lignées hématologiques et il n'y avait pas non plus de différence en terme de GVH, de rechutes ou d'effets secondaires autres [80, 92]. Quelques études non randomisées ont été réalisées chez les enfants, les résultats semblent similaires [93, 94], mais ces derniers ont souvent une surcharge moins importante que les adultes

L'EPO peut donc être considérée comme un traitement efficace avant et pendant la greffe pour diminuer le nombre de transfusions nécessaires et donc diminuer la surcharge en fer.

- b/ Les médicaments chélateurs du fer

Les médicaments chélateurs du fer sont les traitements de référence des patients présentant une surcharge liée aux transfusions, en particulier les patients présentant une thalassémie ou une drépanocytose. Grâce à leur capacité à fixer le fer, ils diminuent l'activité rédox de l'ion Fe^{3+} en prévenant la réduction de Fe^{3+} et en favorisant l'oxydation de Fe^{2+} [153]. Le traitement d'une surcharge en fer par des

médicaments chélateurs permet non seulement un gain de survie mais aussi une meilleure qualité de vie [41, 124]. Ces agents ont également une action anti-tumorale et anti-proliférative *via* des interactions avec d'importantes cibles du cycle cellulaire, et certains ont même une activité pro-oxydante directe [30].

- Déféroxamine (Desféral®)

Il s'agit d'un agent chélateur d'anions trivalents : ion ferrique et ion d'aluminium. Chaque molécule de déféroxamine se fixe sur une molécule de fer, les constantes de formations de ces complexes étant très élevées. L'affinité de la déféroxamine pour les ions divalents tels que Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} est nettement inférieure. Grâce à ses capacités, la déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma, le plus toxique pour le cœur, et le fer des cellules. Elle forme ainsi un complexe appelé ferrioxamine. L'élimination urinaire de ce complexe est pour l'essentiel le reflet de la chélation du fer plasmatique tandis que l'élimination fécale est celle du fer intrahépatique. La demi-vie plasmatique de cette molécule est très courte et elle est rapidement éliminée par l'organisme. Plus les perfusions de déféroxamine (par voie sous-cutanée ou intraveineuse) sont longues et répétées, plus le processus de chélation est efficace [124]. C'est pourquoi, le principal inconvénient de ce traitement, par ailleurs connu depuis de nombreuses années et utilisé sans danger y compris chez les patients allogreffés, est la compliance du patient.

Il s'agit actuellement du traitement préventif des complications cardiaques à long terme de référence chez les patients polytransfusés [26]. La posologie habituelle est de 40 à 60 mg/kg/j par voie sous-cutanée pendant 8 heures la nuit à l'aide d'une pompe électronique, 5 jours par semaine. On peut parfois l'utiliser par voie intraveineuse à la posologie maximale de 100 mg/kg/j. Les effets indésirables du Desféral® sont des réactions au point d'injection à type de prurit ou rash cutané, des réactions anaphylactiques, une hyperthermie, une toxicité oculaire et auditive. Une étude rapporte également un lien entre infection à mucor et chélation du fer par déféroxamine chez 46 patients dialysés [19]. De nombreux auteurs y ont eu recours après allogreffe de CSH : Giardini *et al.* l'ont utilisé avec succès chez 18 patients thalassémiques [50] ; Li *et al.* ont traité 16 patients thalassémiques après allogreffe par déféroxamine, 9 par saignées et 5 avec déféroxamine et saignées, les deux traitements ont été efficaces et bien tolérés [90]. L'équipe du Pr

Lucarrelli a proposé de l'utiliser pendant la greffe chez 15 patients atteints de thalassémie à la dose de 40 mg/kg/j, sans effet délétère immédiat et avec une nette différence de surcharge en fer 6 mois après la greffe par rapport à un groupe contrôle (ferritinémie à 2081 versus 4187 ng/ml, $p = 0,007$) [49]. Une seule étude a récemment étudié l'impact d'une surcharge en fer sur les complications post-greffe, avec les restrictions d'une analyse univariée et d'une population uniquement pédiatrique. Il s'agit de celle de Lee *et al.*, précédemment décrite [86].

- Défériprone (Ferriprox®)

Trois molécules de défériprone sont nécessaires pour fixer une molécule de fer. Les liaisons sont moins fortes que celles réalisées par la déféroxamine. L'élimination du complexe formé se fait principalement par voie urinaire. Le médicament se prend par voie orale, son pic plasmatique est rapide ainsi que sa demi-vie d'élimination. Les effets indésirables sont une agranulocytose réversible à l'arrêt du traitement et des arthralgies [124].

L'efficacité de la défériprone est inférieure à celle de la déféroxamine. De nombreuses études ont été réalisées chez des patients thalassémiques et il semble que ce traitement en monothérapie soit insuffisant pour diminuer la surcharge en fer [117]. Par ailleurs, l'efficacité à long terme n'est pas bien connue puisque les études réalisées ont un suivi maximal d'environ 5 ans et aucune donnée n'est disponible chez des patients ayant bénéficiés d'une allogreffe de CSH [104].

En pratique, la plupart des auteurs proposent ce traitement en deuxième intention, en cas d'impossibilité de poursuivre un traitement par déféroxamine, ou chez des patients présentant une thalassémie mineure.

- Déférasirox (Exjade®)

Il s'agit d'un traitement chélateur plus récent, également administré par voie orale, mais avec une efficacité similaire à la déféroxamine. Plusieurs études de phase II et III, randomisant déféroxamine versus déférasirox à des doses allant de 10 à 30 mg/kg/j, chez des enfants et des adultes, dans des contextes de surcharge en fer différents (thalassémie, drépanocytose, myélodysplasie, anémie de Blackfan-Diamond), n'ont pas montré de différence d'efficacité entre les deux traitements. Il n'y a pas eu d'élévation de la créatinine nécessitant l'arrêt du traitement par déférasirox. Les principaux effets secondaires rapportés sont d'ordre

digestif (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) et cutané (rash) [29, 120, 123, 147].

Cependant, l'expérience de cette nouvelle molécule chez les patients allogreffés est très limitée et nécessite d'autres études, et ce d'autant plus que dans ce contexte où d'autres médicaments néphrotoxiques sont nécessaires (ciclosporine).

- c/ Les saignées

C'est le traitement de la surcharge en fer le plus efficace et le moins toxique [124].

C'est le traitement de référence de l'hémochromatose génétique [16]. Dans ce cas, les saignées sont répétées jusqu'à ce que les organes soient désaturés en fer puis sont poursuivies de façon plus espacée dans le temps afin de ne pas laisser le fer s'accumuler de nouveau (maintien d'une ferritinémie < 50 µg/L).

Elles sont fréquemment utilisées chez les patients porteurs d'une thalassémie et présentant une surcharge en fer persistante au décours d'une allogreffe de CSH.

- d/ Les associations

Il est également possible d'associer différents traitements, à la fois pour plus d'efficacité mais aussi pour limiter les effets indésirables [104].

Ainsi, des patients thalassémiques présentant d'importantes concentrations hépatiques en fer ont reçu à la fois un traitement chélateur par déféroxamine et des saignées dans les premiers mois suivant une allogreffe de CSH, avec une bonne efficacité et une bonne tolérance [49, 50, 90].

Les patients anémiques ne peuvent bénéficier de saignées. Toutefois, l'utilisation d'EPO, agent stimulant l'érythropoïèse, peut permettre après correction de l'anémie de réaliser des saignées chez les adultes [79] et chez les enfants [31]. De la Serna *et al.* rapportent le cas d'un patient présentant une leucémie aiguë avancée, ayant bénéficié d'un traitement par EPO à la dose de 25 UI/kg, 3 fois par semaine associé à des saignées une fois par semaine soit 34 en tout au cours des 9 mois ayant précédés l'allogreffe. Ceci a été réalisé dans le but de diminuer la toxicité hépatique d'une surcharge en fer sévère qui se surajoutait à la toxicité du conditionnement et d'une infection à HCV. La ferritine plasmatique a diminué de 2964 à 239 ng/ml et les ALAT se sont normalisées. Aucune toxicité hépatique n'a été observée au décours de la greffe, suggérant que la déplétion en fer pré-greffe peut contribuer à réduire la TRM [36]. Cependant, ceci demande à être confirmé avec une série de patient plus importante.

Par ailleurs, il semblerait que l'association déféroxamine-défériprone soit plus efficace qu'un traitement par déféroxamine seul ; mais peu de patients ont été traités selon ce schéma et il est difficile d'en évaluer la toxicité potentiellement majorée [69, 111]

B Quand traiter ?

- a/ Avant la greffe

Les lésions provoquées par le fer libre dans l'organisme ont été précédemment décrites [41, 57]. La concentration en fer libre étant majorée dès le début du conditionnement par radio-chimiothérapie [37, 54, 130], il semble logique de débiter un traitement chélateur avant (afin de réduire suffisamment la concentration avant le début de la procédure) et de le continuer au moins jusqu'à la sortie d'aplasie ou jusqu'à la reprise d'une érythropoïèse efficace. En effet, l'équipe italienne de Lucarelli *et al.* ont individualisé trois groupes basés sur le niveau de surcharge en fer avant la greffe (classification de Pesaro) chez des patients thalassémiques [98] et ont montré que la morbidité et la mortalité étaient statistiquement meilleure dans le groupe où la surcharge était moins importante [97].

Quand il existe une surcharge pré-greffe importante, un traitement chélateur du fer et/ou par érythropoïétine (EPO) peut être facilement instauré, les saignées étant difficilement réalisables dans un contexte de chimiothérapie et d'anémie. Pour l'instant, une seule étude visant à démontrer l'effet bénéfique ou non d'un traitement pré-greffe de la surcharge en fer chez les patients allogreffés pour hémopathies malignes a été publiée. Il s'agit de celle de Lee *et al.* portant sur des enfants, qui a été décrite plus haut et qui montre l'intérêt d'un traitement chélateur du fer pré-greffe dans des populations sélectionnées et avec les limites d'une analyse univariée [86]. Il n'y a donc pas de seuil établi, dans ce contexte, au-delà duquel il est nécessaire de l'instaurer, mais une ferritinémie supérieure à 1600 ng/ml semble entraîner des complications post-greffe dans la plupart des publications [44, 55, 101, 102, 114].

- b/ Après la greffe

D'autre part, il ne faut pas oublier que la surcharge en fer peut persister dans l'organisme des années après la greffe [62, 67, 78, 91, 108, 129, 137, 138, 144, 145].

Les atteintes organiques provoquées par un excès de fer dépendent bien sûr de son importance mais aussi de la durée d'exposition à cette surcharge. Aussi, il est important de ne pas laisser un patient avec une surcharge importante pendant trop longtemps puisqu'il risque de développer des lésions organiques irréversibles comme une cirrhose hépatique ou une insuffisance cardiaque. Il faut donc réévaluer régulièrement la quantité de fer et instaurer un traitement (saignée, chélation, EPO) si besoin. Cependant, il n'existe que très peu de données publiées dans la littérature concernant les conséquences d'une surcharge en fer à long terme dans le cas d'allogreffe de CSH pour hémopathies malignes. Butt *et al.* ont étudié, à distance du traitement, 32 patients (6 allogreffés, 10 autogreffés et 16 traités par chimiothérapie seule) atteints de LAM : la ferritinémie médiane était de 1323 ng/L après une durée médiane de 1321 jours post-transfusion, confirmant le fait qu'une surcharge en fer significative persiste plusieurs années après la greffe [28]. McKay *et al.* ont décrit 76 patients allogreffés (40 autogreffés, 36 allogreffés) : 88 % d'entre eux avaient une ferritinémie élevée au décours de la greffe, dont 50 % avec une valeur > 1000 ng/L [108]. Malheureusement, parmi ces études, il n'y a aucune donnée concernant les manifestations cliniques en rapport avec la surcharge en fer.

Le modèle de référence est la thalassémie. Les valeurs communément admises pour débiter un traitement chez un patient thalassémique sont de l'ordre de 1000 ng/ml de ferritinémie et de 125 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec à l'IRM. A des taux inférieurs à ces seuils, les complications les plus graves n'apparaîtraient pas. Attendre un délai de 5 ans après la greffe semble un délai raisonnable, sans que l'on ait d'argument formel. Parmi la population greffée à Nancy et étudiée par R. Tichit, la grande majorité des patients présentait à ce moment là une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml [144]. Par contre attendre un délai de 10 ans avant de mettre en route un traitement semble un peu long puisque c'est le délai connu d'apparition des premières complications graves chez un patient thalassémique sans traitement chélateur. Bien entendu, la décision de traiter dépend aussi de la pathologie du patient et surtout de la cinétique de la surcharge en fer.

Kamble *et al.* recommandent, dans un premier temps, de doser la ferritine de tous les patients présentant des anomalies inexplicables des fonctions hépatiques et, en routine, de tous les patients 6 à 12 mois après la greffe même s'ils sont asymptomatiques [79].

C Qui traiter ?

La mise en route d'un traitement chélateur du fer doit être prise au cas par cas et tenir compte de plusieurs facteurs tels que la persistance de besoins transfusionnels, le « timing » par rapport à la transplantation, le degré d'urgence de réduction de la surcharge et la capacité à tolérer ce traitement. Par exemple, la coexistence d'une anémie peut exclure l'utilisation des saignées, comme une insuffisance rénale peut augmenter le risque de toxicité des traitements chélateurs.

Pour l'instant, les seules recommandations existantes concernent les patients présentant une surcharge en fer post-greffe documentée par biopsie hépatique (concentration > 7 mg/g poids sec). Ces derniers doivent être traités par saignées et/ou chélation.

Mais il convient de surveiller régulièrement chez l'ensemble des greffés :

- les fonctions hépatiques (bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases) tous les 3 à 6 mois la première année puis au moins tous les ans
- l'antigène Hbs et la charge virale par PCR ainsi qu'un suivi spécialisé en cas d'infection par le virus de l'hépatite B ou C
- une biopsie hépatique 8 à 10 ans après la greffe pour évaluer la fibrose hépatique en cas d'hépatite C chronique
- la ferritinémie un an après la greffe [128].

Une fois de plus, les études réalisées portent essentiellement sur les patients thalassémiques en post-greffe. C'est l'équipe de Lucarelli *et al* qui a la plus grande expérience dans ce domaine : ils ont défini les critères de surcharge en fer post-greffe [95], ils préconisent en première intention un traitement par saignées (6 ml/kg tous les 14 jours) si la concentration hépatique en fer à la biopsie est supérieure à 125 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec 18 mois après la greffe, et en deuxième intention un traitement chélateur pas déféroxamine (si enfant de moins de 11 ans ou moins de 25 kg, hémoglobine < 10 g/dl, insuffisance cardiaque, absence d'abord veineux périphérique, mauvaise compliance, chimérisme mixte) [96]. Il existe des recommandations plus strictes pour les patients porteurs du virus de l'hépatite B ou C ou homozygotes pour la mutation de la protéine HFE.

Actuellement, une seule étude portant sur une population pédiatrique, a montré l'intérêt de chélater le fer avant la transplantation de CSH, si la ferritinémie était supérieure à 1000 ng/ml [86]. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir la prévalence de la

surcharge en fer pré-greffe ayant un retentissement clinique et aboutir à des recommandations quant à sa prise en charge.

D Propositions thérapeutiques

Les propositions thérapeutiques, pour les patients allogreffés dans un contexte d'hémopathies malignes, sont les suivantes :

- Bilan de la surcharge en fer dès qu'une greffe est envisagée :
 - dosage de la ferritine plasmatique pour tous les patients
 - réalisation d'une IRM hépatique afin d'avoir une évaluation de référence de la surcharge organique si la ferritinémie est supérieure à 1600 ng/ml

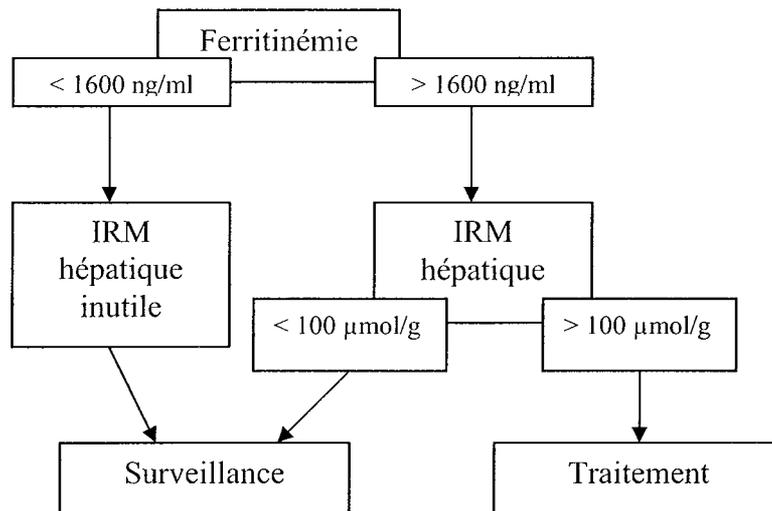
- Recherche de facteur pouvant majorer la toxicité du fer libre :
 - recherche de mutation de la protéine HFE chez tous les patients présentant une surcharge excessive
 - recherche d'une hépatite virale B et C

- Si la ferritinémie est supérieure à 1600 ng/ml, mise en route d'un traitement chélateur du fer en première intention (les saignées n'étant pas envisageables en raison de l'anémie chimio-induite que présente les patients)
 - déféroxamine (Desféral®) 40 à 60 mg/kg/j sur 8 heures, par voie sous-cutanée ou intraveineuse lente, 5 jour par semaine
 - ou déférasirox (Exjade®) 20 mg/kg/j par voie orale, avec surveillance régulière de la fonction rénale et diminution de dose si besoin
 - associé si besoin à un traitement par EPO (plutôt darbepoïétine alpha, 2,25 µg/kg, en sous-cutané, 1 fois par semaine ou 6,75 µg/kg, par voie sous-cutanée, toutes les 3 semaines, pour diminuer la charge de soin)

Le traitement sera initié le plus tôt possible avant la greffe et poursuivi jusqu'à la sortie d'aplasie voire l'indépendance transfusionnelle.

L'objectif est de ramener la ferritinémie à un taux normal bien sûr, et à défaut, en dessous de 1000 ng/ml avant la greffe.

Bilan de la surcharge en fer dès que la greffe est envisagée



Proposition d'attitude thérapeutique

- Évaluation de la surcharge en fer un an après la greffe par une ferritinémie et par une IRM si la ferritine est supérieure à 1000 ng/ml ou si antécédent de surcharge en fer
- Mise en route d'un traitement selon les propositions du Dr Tichit [144] :
 - o A deux ans de la greffe, dosage de la ferritine et si supérieure à 1000 ng/ml, réalisation d'une IRM hépatique
 - o Mise en route d'un traitement (par saignées en première intention, éventuellement associées à l'EPO) si la concentration hépatique en fer à l'IRM est supérieure à 125 µmol/g.
 - o Si la ferritinémie est inférieure à 1000 ng/ml ou si la concentration en fer à l'IRM hépatique est inférieure à 125 µmol/g, surveillance.

VU

NANCY, le 16 juillet 2008

Le Président de Thèse

Professeur P. BORDIGONI

NANCY, le 9 septembre 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 12 septembre 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'hémochromatose secondaire pré-allogreffe de CSH est un facteur de mauvais pronostic bien établi dans les thalassémies et semble jouer un rôle similaire dans les récentes études publiées en cas d'hémopathies malignes (LA et SMD).

Matériels et méthodes : analyse rétrospective de 224 patients (adultes et enfants), greffés consécutivement à Nancy entre juin 1996 et janvier 2008 et évaluation de l'influence de la ferritinémie pré-greffe sur les survies globale (OS), sans événement (EFS), la mortalité toxique (TRM) et sur les complications post-greffe à type de GVH, maladie veino-occlusive (MVO), infections, en univarié (Kaplan Meier) et multivarié (Cox).

Résultats : La ferritinémie médiane est de 1334 ng/ml (13-13157), 98 patients ont un dosage pré-greffe >1600 ng/ml, la ferritine étant corrélée à la concentration hépatique en fer à l'IRM ($p < 10^{-4}$, $r = 0,68$). Une ferritinémie >1600 ng/ml est associée à une diminution de l'OS ($p = 0,009$), de l'EFS ($p = 0,015$) et à une augmentation de la TRM ($p = 0,05$) à 2 ans. En analyse multivariée, une GVH aiguë de grade 3 ($p = 0,002$) et 4 ($p < 10^{-5}$), l'absence de GVH chronique ($p = 10^{-5}$), une greffe de sang placentaire ($p < 10^{-5}$), le statut CMV ($p = 0,0004$) influencent négativement la survie à 2 ans. Une ferritinémie >1600 ng/ml n'est pas significativement associée à un mauvais pronostic à 2 ans. Les incidences des complications ne sont pas différentes entre les 2 groupes ; mais la ferritinémie moyenne des 34 patients ayant présenté une mycose est de 2075 ng/ml versus 1682 pour les autres.

Conclusion : Ces résultats diffèrent de ceux de la littérature. La population étudiée était hétérogène, une analyse de sous-groupe serait intéressante.

Iron overload is a well-established adverse prognostic factor in patients who undergo hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) for thalassemia and appears to play a similar role in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome.

Materials and methods : retrospective study about 224 consecutive patients (adults and children) who underwent HSCT in Nancy from June 1996 to January 2008 and assessment of pretransplant serum ferritin impact on overall survival (OS), event free survival (EFS), treatment-related mortality (TRM), complications (graft-versus-host disease GVHD, veino-occlusive disease VOD, infections) in uni (Kaplan Meier) and multivariate (Cox) analysis.

Results : Median pretransplant ferritin was 1334 ng/ml (range 13-13157), 98 patients had ferritin level >1600 ng/ml, which was correlated with MRI liver iron concentration ($p < 10^{-4}$, $r = 0,68$). Patients with ferritin level >1600 ng/ml had a poorer outcome at 2-years (OS : $p = 0,009$, EFS : $p = 0,015$, TRM : $p = 0,05$). On Cox multivariate regression analyses, grade 3 ($p = 0,002$) and 4 ($p < 10^{-5}$) acute GVHD, no chronic GVHD ($p = 10^{-5}$), cord blood stem cell source ($p < 10^{-5}$), CMV status ($p = 0,0004$) were independent adverse prognostic factors for survival. Incidences of acute GVHD, hepatic GVHD, VOD and infections were similar, but average ferritin of the 34 fungal infected patients was 2075 ng/ml versus 1682 for the others.

Conclusion : These results do not correspond to published data. The studied population was too heterogeneous; a sub-group analysis would be interesting.

Titre en anglais :

Prognostic impact of elevated pretransplant serum ferritin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

THÈSE : MÉDECINE DE SPÉCIALITÉ ANNÉE 2008

Mots clés :

Surcharge en fer, ferritine, IRM, facteur pronostique, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, hémopathies malignes

Intitulé et adresse de l'EFR :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex