



UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution de la densité minérale osseuse chez les allogreffés**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2019 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Diane LEGUY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bernard CORTET**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**

**Monsieur le Professeur Julien PACCOU**

**Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Isabelle GEROT-LEGROUX**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>APBMT</b>	Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group
<b>ASBMT</b>	American Society for Bone Marrow Transplantation
<b>BMDV</b>	Bone Marrow Donors Worldwide
<b>BMTSANZ</b>	Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand
<b>CIBMTR</b>	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
<b>CSH</b>	Cellules souches hématopoïétiques
<b>CTC</b>	Corticothérapie
<b>CTX</b>	Cross Laps Sériques
<b>DLI</b>	Injection des lymphocytes du donneur
<b>DMO</b>	Densité Minérale Osseuse
<b>EBMT</b>	European Group for Blood and Marrow Transplantation
<b>EMBMT</b>	East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group
<b>EVOS</b>	European Vertebral Osteoporosis Study Group
<b>FSH</b>	Hormone Folliculo-Stimulante
<b>G-CSF</b>	Granulocyte Colony-stimulating factor
<b>GvH</b>	Greffon contre hôte
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>LH</b>	Hormone Lutéinisante
<b>PAL</b>	Phosphatase Alcaline
<b>PTH</b>	Parathormone
<b>RANK</b>	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
<b>SBTMO</b>	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea
<b>TBI</b>	Total Body Irradiation
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormon

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
I. Définition.....	9
A. Ostéoporose .....	9
B. Allogreffe de CSH .....	10
II. Eligibilité pour une allogreffe.....	12
III. Statut osseux avant greffe .....	13
IV. Statut osseux post-greffe .....	15
A. Greffe d'organes solides et greffe de CSH .....	15
B. Facteurs associés connus .....	16
V. Recommandations .....	18
VI. Objectifs de l'étude.....	19
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	20
I. Type d'étude.....	20
II. Population étudiée.....	20
A. Critères d'inclusion dans l'étude .....	21
B. Critères de non-inclusion dans l'étude .....	21

C. Flux des patients inclus dans l'étude .....	22
III. Evaluation des patients en rhumatologie .....	23
A. Evaluation clinique .....	23
B. Evaluation biologique .....	24
C. Evaluation densitométrique .....	25
D. Evaluation radiographique .....	25
E. Proposition thérapeutique .....	26
IV. Tests statistiques .....	27
<b>RESULTATS</b> .....	29
I. Analyse descriptive.....	29
A. Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	30
B. Suivi hématologique.....	39
C. Suivi rhumatologique (V1 et V2) .....	42
D. Prise en charge thérapeutique.....	46
II. Evolution de la densité minérale osseuse au cours du suivi.....	48
A. Parmi la population étudiée .....	48
B. Parmi les patients ayant eu les 3 visites .....	49
C. Parmi les patients traités par un anti-ostéoporotique.....	50
D. Parmi les patients sous corticothérapie au décours de l'allogreffe .....	51
III. Etude des facteurs prédictifs et associés de l'évolution de la DMO.....	52
A. Entre V0 et V1.....	52
B. Entre V1 et V2.....	56

<b>DISCUSSION</b> .....	57
I. Confrontation des résultats aux données de la littérature.....	57
A. Evolution de la DMO .....	57
B. Statut osseux pré et post-allogreffe .....	58
C. Fractures incidentes .....	59
D. Facteurs influençant la perte osseuse .....	59
E. Traitement anti-ostéoporotique .....	61
F. Ostéonécrose.....	63
II. Forces et limites de l'étude .....	64
A. Forces de l'étude .....	64
B. Limites de l'étude .....	64
III. Perspectives .....	65
<b>CONCLUSION</b> .....	66
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	67
<b>ANNEXES</b> .....	74

## RESUME

**Contexte :** L'ostéoporose est une complication après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, responsable de la survenue de fractures. Notre objectif était d'évaluer l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO), à 6 mois puis à 3 ans de l'allogreffe et de rechercher les facteurs influençant la perte osseuse.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, chez les patients allogreffés entre 2005 et 2016, avec une évaluation systématisée clinique, biologique, radiologique et densitométrique en pré-greffe (V0), à 6 mois (V1) et à 3 ans (V2) de l'allogreffe. Nous avons exclu les myélomes multiples.

**Résultats :** Sur les 258 patients étudiés, dont 55,8% d'hommes, allogreffés principalement pour une leucémie aiguë myéloïde (39,5%), nous avons retrouvé à V0, V1 et V2, respectivement 17%, 22,8% et 17,5% d'ostéoporose avec une atteinte prédominante au col fémoral. Un traitement anti-ostéoporotique a été instauré chez 8 (7,5%), 53 (21,5%) et 38 (16,7%) patients à V0, V1 et V2. Dans la cohorte globale, entre V0 et V1, la DMO baissait de façon significative aux 3 sites ( $p < 0,0001$ ). Entre V1 et V2, on observait un gain significatif uniquement au rachis lombaire ( $p < 0,0001$ ). La DMO demeurait stable chez les patients traités par un anti-ostéoporotique entre V1 et V2. Nous avons ensuite noté 4% de fractures incidentes à V1 et 5,7% à V2. Outre la corticothérapie, les facteurs influençant l'évolution de la DMO étaient une maladie hématologique évolutive en pré-greffe ( $p = 0,04$  à la hanche totale) et une greffe de type moelle osseuse ( $p = 0,01$  à la hanche totale).

**Conclusion :** Notre étude démontre une augmentation de la fragilité osseuse chez les patients candidats à l'allogreffe. Celle-ci est majorée au décours de l'allogreffe avec la persistance de valeurs basses de la DMO à la hanche 3 ans post-greffe. L'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique ne semble pas permettre d'éviter cette perte osseuse.



# INTRODUCTION

## I. Définition

### A. Ostéoporose

La définition de l'ostéoporose a fait l'objet d'un consensus en 1991(1). Elle correspond à une maladie généralisée du squelette, caractérisée à la fois par une faible masse osseuse et une détérioration de sa microarchitecture entraînant une fragilité osseuse et une augmentation du risque de fracture.

Celle-ci peut être quantifiée en mesurant la densité minérale osseuse, grâce à l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA), au rachis lombaire et à la hanche(2,3). Les résultats sont exprimés en T-score selon des déviations standards (DS) par rapport à une population de référence et en gramme par centimètre carré (g/cm<sup>2</sup>).

Il existe 4 catégories diagnostiques, proposées par la WHO (World Health Organisation's) en 1994(3) :

- T-score  $\geq$  -1DS : normal ;
- T-score entre -1 et -2.5 DS : ostéopénie ;
- T-score  $\leq$  -2.5 DS : ostéoporose ;
- T-score  $\leq$  -2.5 DS et présence d'au moins une fracture sévère : ostéoporose sévère.

L'ostéoporose peut être primaire, c'est-à-dire post-ménopausique, dans un contexte de carence oestrogénique, ou secondaire.

Plusieurs étiologies d'ostéoporose secondaire ont déjà été identifiées(4). Celles-ci

peuvent, en effet, être liées à certains comportements environnementaux (intoxication éthylo-tabagique, immobilisation prolongée, faible activité physique...), à des pathologies endocriniennes (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie non traitée, hypogonadisme, anorexie...), à une iatrogénie (corticothérapie au long cours, anti-aromatase...) ou encore à d'autres pathologies avec répercussion sur le métabolisme osseux (hémochromatose, trouble de l'absorption comme dans la maladie cœliaque...).

## **B. Allogreffe de CSH(5,6)**

Communément appelées « greffe de moelle », les premières greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées en 1957 par Thomas(7) aux USA et en 1958 par Mathé(8) en France.

Depuis, il existe, chaque année, un nombre croissant de greffes. En 2017, la France comptabilisait, d'après l'agence de biomédecine(9), 5224 greffes de cellules souches hématopoïétique (CSH) dont 3322 autogreffes et 1902 allogreffes.

Il existe deux types de greffe de cellules souches hématopoïétiques : les autogreffes (donneur et receveur identiques) et les allogreffes (donneur et receveur différents). Nous allons nous intéresser, dans notre étude, aux allogreffes.

L'intérêt de ces greffes est multiple(6). Elles permettent de :

- Suppléer à un déficit, comme dans les aplasies médullaires (reconstitution hématopoïétique) ;
- Remplacer les cellules détruites par un traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) ;
- Réaliser un traitement de consolidation suite à une première phase de traitement cytotoxique des hémopathies ;

- Bénéficiaire de l'immunothérapie des cellules du greffon grâce à leur effet allogénique (réaction greffon contre tumeur ou contre leucémie ou GvL).

Lorsqu'il s'agit d'une greffe pratiquée à partir d'un donneur familial, on dit qu'elle est géno-identique (apparentée). S'il n'existe pas de donneur familial compatible, les fichiers internationaux de donneurs (non apparentés) peuvent être consultés pour une greffe dite phéno-identique (registre BMDW).

Différentes sources de greffon existent :

- moelle osseuse ;
- sang périphérique, après mobilisation des CSH par des facteurs de croissance G-CSF ;
- sang placentaire.

Depuis plusieurs années, en l'absence de donneur compatible HLA (Human Leucocyte Antigen) 10/10, des greffes haplo-identiques sont envisagées. Ce type d'allogreffe a permis d'élargir les indications potentielles et de diminuer le recours aux greffes de sang placentaire.

Avant la greffe, un conditionnement est réalisé. Il peut être non-myéloablatif (avec un but principalement immunosuppresseur afin d'éviter le rejet) ou myéloablatif (à but également immunosuppresseur mais aussi anti-tumoral avec des risques de toxicité plus importants).

La prise de l'allogreffe est évaluée par l'analyse du chimérisme sur le sang et la moelle, caractérisé par le pourcentage de cellules du donneur présentes. Contrairement

aux greffes d'organe solide, on note très peu de rejet, du fait du caractère immunodéprimé de l'hôte. Le risque principal d'une allogreffe est surtout l'apparition d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvH).

La GvH peut être aiguë, provoquée par des lésions tissulaires avec un rôle important des cytokines inflammatoires activant les lymphocytes T du donneur en réponse à l'activation des cellules présentatrices d'antigènes. Il en découle une cascade de signaux inflammatoires aggravant les lésions tissulaires. Elle est chronique lorsqu'il existe un désordre immunitaire de type auto-immunité ou immuno-déficience, qui peut apparaître dans les trois ans après l'allogreffe.

Initialement, elle était appelée aiguë lorsqu'elle survenait dans les 100 premiers jours après l'allogreffe, et chronique au-delà, mais cette définition n'était pas concordante avec les observations cliniques. En effet, il peut également exister des GvH aiguës tardives, apparaissant au-delà des 100 premiers jours, ainsi qu'un « overlap syndrome » avec des patients présentant à la fois des signes de GvH aiguë et chronique, comme suite aux injections des lymphocytes du donneur (DLI)(10).

Le diagnostic de GvH aiguë ou chronique repose principalement sur des critères cliniques. Son traitement consiste en la mise en place d'immunosuppresseurs associés à une corticothérapie.

## **II. Eligibilité pour une allogreffe**

L'allogreffe peut être indiquée dans les pathologies hématologiques malignes ou non malignes. Cette indication est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée.

Parmi les hémopathies malignes, celles comportant un risque important de rechute sont éligibles à une allogreffe. Ce risque est défini grâce à différents facteurs pronostiques comme les mutations génétiques, la réponse à la chimiothérapie ou certaines atteintes sévères, comme l'atteinte du système nerveux central dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Parmi les hémopathies non malignes, comme la drépanocytose, la thalassémie ou l'aplasie médullaire, les indications restent limitées aux pathologies à pronostic sévères.

### **III. Statut osseux avant greffe**

Il existe généralement une fragilité osseuse préexistante, imputée par différents facteurs, chez les patients candidats à une allogreffe :

#### **1/ La chimiothérapie**

Dans les lymphomes, une baisse significative de la DMO a été observée chez des patients ayant reçu une chimiothérapie comme le montre l'étude de Paccou et al.(11) sur 41 patients suivis un an, en prospectif, avec une perte densitométrique de -2,7%, -2,2% et -2,6% respectivement au rachis lombaire, au col fémoral et à la hanche totale. De même, dans l'étude Cabanillas et al.(12), avec une cohorte de 13570 patients ayant un lymphome non Hodgkinien, il a été retrouvé un taux de fractures (31% versus 19%) et d'ostéoporose (10% versus 8%) plus élevé chez les patients recevant une chimiothérapie.

Il a également été observé, dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, une décroissance de la DMO plus importante que dans la population générale (21% versus 5%), principalement chez les hommes, d'origine caucasienne et bénéficiant d'une irradiation crânienne dans le cadre d'une atteinte du système nerveux central(13).

On note dans l'étude de Rohani et al.(14), chez ces mêmes patients, en excluant les patients bénéficiant d'une greffe de CSH, 33% d'ostéopénie et 4,9% d'ostéoporose.

## **2/ L'hypogonadisme**

Une plus grande prévalence d'hypogonadisme est observée chez les patients ayant une hémopathie(15,16).

## **3/ Pic de masse osseuse bas chez les jeunes patients**

Au cours de l'enfance et de l'adolescence, la croissance osseuse atteint son maximum (pic de masse osseuse) vers la fin de la deuxième ou le début de la troisième décennie de vie(17). Plus le pic de masse osseuse est atteint tôt, plus la masse osseuse de départ est basse et plus le risque d'ostéoporose est important.

Certaines hémopathies, telles que les leucémies aiguës lymphoblastiques, touchent des patients de jeune âge. Une irradiation cérébrale en cas d'atteinte neurologique peut également provoquer un retard de croissance staturo-pondéral.

## **4/ Autogreffe de cellule souche hématopoïétique**

Certains patients, comme ceux atteints d'un lymphome, peuvent bénéficier d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétique avant l'allogreffe. Plusieurs études(18–20) ont observé une décroissance de la DMO au décours des autogreffes avec une atteinte prédominante au col fémoral, principalement dans les 6 premiers mois après la greffe, et une récupération densitométrique à environ 2 ans. Yao et al.(21) ont montré que l'autogreffe provoquait une perte osseuse équivalente à un vieillissement osseux de 7 à 10 ans.

## **IV. Statut osseux post-greffe**

### **A. Greffe d'organes solides et greffe de CSH**

Depuis le début des années 1950, les greffes d'organes connaissent un essor majeur. Avec l'avancée de la médecine et une amélioration de la prise en charge, la morbi-mortalité post-greffe a considérablement baissé laissant place à des complications tardives telles que l'ostéoporose.

Cohen et al.(22) décrivaient une perte osseuse plus importante ainsi qu'un plus grand nombre de fractures dans les greffes d'organes solides par rapport aux greffes de CSH. Ainsi, les transplantations pulmonaires étaient les plus pourvoyeuses de fragilité osseuse (57-73% cas d'ostéoporose et 42% cas de fractures), puis arrivaient les transplantations cardiaques (25-50% d'ostéoporose), hépatiques (30-46% d'ostéoporose), rénales (11-56% d'ostéoporose) et enfin les greffes de CSH (4-15% d'ostéoporose et 5% de fractures).

Quel que soit le type de greffe, la perte osseuse restait plus importante durant la première année suivant la greffe, mais avec une récupération plus rapide pour les greffes d'organes solides durant les 2 premières années(20).

Concernant les allogreffes, Schulte et al.(23) ont observé une perte osseuse plus importante durant les 40 premiers jours suivant la greffe, puis plus lente durant la seconde moitié de la première année, avec une perte de  $7,2 \pm 6,3\%$  au rachis lombaire,  $11,9 \pm 8,1\%$  au col fémoral. Buchs et al.(24) ont constaté une atteinte préférentielle de l'os trabéculaire, tandis que Yao et al.(21) ont démontré que la perte osseuse provoquée par l'allogreffe était équivalente à un vieillissement osseux de 13 à 17 ans.

## **B. Facteurs associés connus**

### **1/ La corticothérapie**

La corticothérapie a été identifiée comme un facteur de risque d'ostéoporose à part entière à partir de 7,5mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois(25). Elle provoque en effet un déséquilibre osseux en faveur de la résorption osseuse, prédominant sur l'os trabéculaire, entraînant une augmentation du risque de fracture (notamment vertébrale).

Après allogreffe de CSH, la manifestation d'une GvH aiguë de grade  $\geq 2$  selon la classification de Glucksberg (Annexe 2) ou chronique de score 2 ou 3 (modérée ou sévères) (Annexe 3) peut être observée. Dans ce contexte, une corticothérapie par voie générale à 1 ou 2 mg/kg/j associée au traitement immunosuppresseur est indiquée. Ces patients sont ainsi exposés à une corticothérapie de façon prolongée.

Chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie lors du traitement de l'hémopathie (induction ou consolidation), une corticothérapie peut être administrée, par exemple à 40mg/m<sup>2</sup> de prednisone sur 5 jours à chaque cure dans certains protocoles de prise en charge des lymphomes (R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone), ACVBP (Doxorubicine (Adriblastine), Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone),...), ou à 60mg/m<sup>2</sup> sur environ 10 jours dans le cadre de l'induction de certaines leucémies.

L'effet de la corticothérapie inhalée sur l'os reste discuté avec un éventuel « effet-dose ». La corticothérapie inhalée est utilisée chez les patients allogreffés dans le cadre d'une GvH pulmonaire ou de troubles ventilatoires obstructifs. Mais les études ont surtout été réalisées chez les patients avec antécédent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)(26).



## **2/ Les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)**

Concernant la ciclosporine, les études sur le rat ont montré une perte osseuse induite significative. L'atteinte de l'os trabéculaire prédominait sur l'os cortical de façon dose et durée-dépendant(27). Chez l'homme, son impact sur l'os est encore discuté, mais la ciclosporine aurait un effet direct sur les ostéoclastes(22,28).

Le tacrolimus est un immunosuppresseur également utilisé dans la prévention de la GvH. Il aurait également un impact osseux négatif, mais dans une moindre mesure que la ciclosporine(22).

A noter qu'il existe peu d'études concernant les autres immunosuppresseurs (azathioprine, sirolimus ou mycophénolate mofétil), mais ceux-ci ne semblent pas causer de perte osseuse chez le rat(22).

## **3/ La radiothérapie**

Une réduction de la DMO de 11% au rachis et de 15,8% au col fémoral a été observée chez des patientes atteintes d'une pathologie gynécologique ayant nécessité une radiothérapie pelvienne(29) avec des dose médiane de 45-50cGy.

Chez les patients allogreffés, dans le cadre d'un conditionnement myéloablatif, une irradiation corporelle totale (ICT) peut être proposée d'une dose allant de 2 à 12 Gy.

#### **4/ La dénutrition et l'altération de l'état général**

La dénutrition, facteur de risque bien connu favorisant l'ostéoporose, concerne tous les patients allogreffés. Cependant, elle est plus fréquente et plus importante chez les patients présentant des mucites prolongées ou des complications digestives notamment dans le cadre d'une éventuelle GvH digestive(30).

## **V. Recommandations**

Compte tenu d'une perte osseuse rapide, dans les 3 à 12 mois suivant la greffe de CSH, plusieurs groupes d'experts (CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), ASBMT (American Society for Bone Marrow Transplantation), APBMT (Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group), BMTSANZ (Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand), EMBMT (East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group), SBTMO (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea)) se sont rassemblés afin d'élaborer des recommandations en 2006, réactualisés en 2012, pour le suivi, la prévention et la prise en charge des complications iatrogènes et des comorbidités chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH(31).

Ils préconisent la réalisation d'une ostéodensitométrie à un an au décours de toutes les allogreffes, ainsi que la poursuite d'une activité physique et l'instauration d'une supplémentation vitamino-calcique afin de prévenir la perte osseuse. Pour les patients atteints d'une GvH, l'ostéodensitométrie doit être réalisée plus précocement du fait d'une exposition prolongée aux corticoïdes et aux inhibiteurs de la calcineurine.

## **VI. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude est de décrire l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral à 6 mois et à 3 ans après une allogreffe de CSH.

Les objectifs secondaires sont :

- De comparer l'évolution de la densité minérale osseuse chez les patients traités et non traités par un traitement anti-ostéoporotique à 6 mois et à 3 ans de l'allogreffe ;
- D'estimer le taux d'ostéoporose et d'ostéopénie à 6 mois et à 3 ans de l'allogreffe ;
- De rechercher les facteurs influençant une éventuelle modification densitométrique ;
- D'estimer le taux de fracture sur la période de 3 ans.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **I. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude prospective et monocentrique au CHU de Lille chez les patients allogreffés dans le service d'hématologie du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 décembre 2016.

### **II. Population étudiée**

La cohorte de patients inclus dans l'étude est issue du listing des allogreffés tenu par le service d'hématologie du CHU de Lille depuis 2000.

Dans le cadre d'un protocole de suivi établi entre le service d'hématologie et de rhumatologie, les patients étaient évalués à partir de 2005 par le Docteur LEGROUX, rhumatologue.

Le recueil des données a été effectué par une interne de rhumatologie, via des courriers de Rhumatologie et d'Hématologie issus du logiciel informatique « Sillage ».

Les ostéodensitométries ont toutes été réalisées au CHU de Lille en médecine nucléaire ou dans le service de rhumatologie sur un appareil HOLOGIC Discovery A.

## **A. Critères d'inclusion dans l'étude**

Les critères d'inclusion de l'étude sont les suivants :

- Hommes ou femmes âgés d'au moins 18 ans ;
- Suivis dans le service d'hématologie au CHU de Lille pour une allogreffe dans un contexte d'hémopathie entre 2005 et 2016 ;
- Ayant bénéficié d'au moins 2 évaluations osseuses dans le service de rhumatologie.

Lorsqu'un patient bénéficiait de plusieurs allogreffes, nous n'avons tenu compte que de la première allogreffe.

## **B. Critères de non-inclusion dans l'étude**

N'ont pas été inclus dans cette étude, les patients :

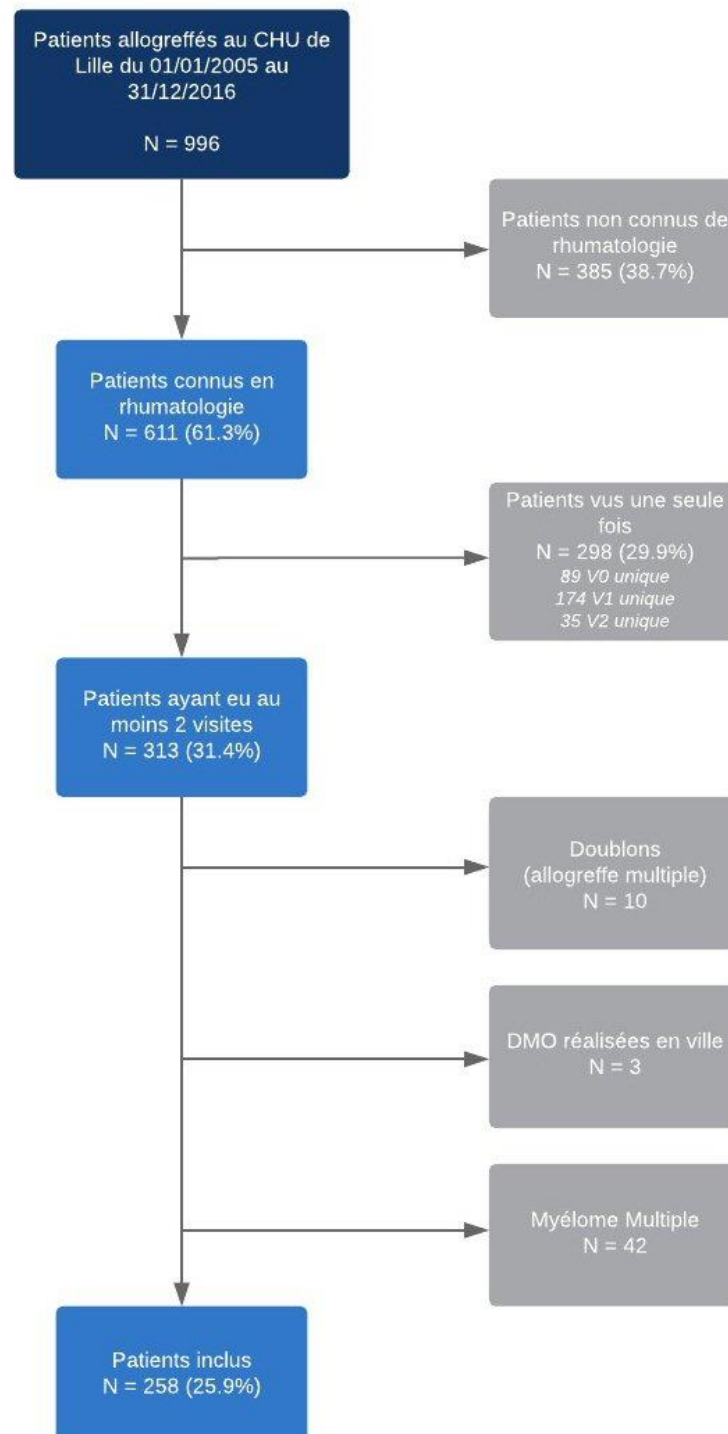
- n'ayant pas bénéficié d'évaluation osseuse (385 patients) ;
- ayant bénéficié d'une seule évaluation osseuse (298 patients) ;
- ayant été évalués sur un appareil d'ostéodensitométrie extérieur à ceux des services de médecine nucléaire ou de rhumatologie du CHU de Lille (3 patients) ;
- atteints d'un myélome multiple (42 patients).

En effet, les patients atteints d'un myélome multiple présentent une atteinte osseuse dans environ 85% des cas au diagnostic(32), soit un taux plus élevé que dans les autres pathologies hématologiques. Le taux de fracture est également plus élevé(20). Cependant, les fractures ostéoporotiques étant difficilement dissociées des fractures pathologiques, cette population doit être évaluée de façon distincte.

### C. Flux des patients inclus dans l'étude

Au total, parmi les 996 patients allogreffés entre 2005 et 2016, 258 patients (25,9%) ont été inclus dans notre étude (Figure 1).

Figure 1. Diagramme de Flux

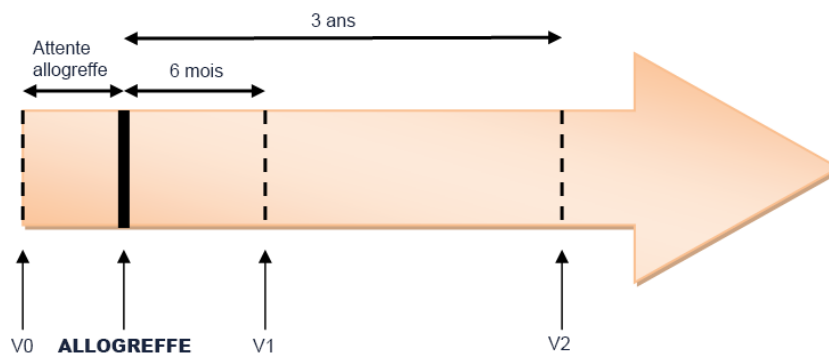


### III. Evaluation des patients en rhumatologie

Les patients bénéficiaient de 3 évaluations rhumatologiques, dénommées « visites », en hospitalisation de jour ou en consultation :

- « V0 » : avant l'allogreffe ;
- « V1 » : à 6 mois de l'allogreffe ;
- « V2 » : à 3 ans de l'allogreffe.

Figure 2. Schéma de l'étude



#### A. Evaluation clinique

A chaque évaluation, les patients bénéficiaient d'un interrogatoire et d'un recueil :

- Des données démographiques : l'âge, le sexe ;
- Des antécédents médico-chirurgicaux ;
- Des traitements en cours (en particulier les immunosuppresseurs et la corticothérapie) ;
- Des facteurs de risque d'ostéoporose : l'intoxication éthylo-tabagique, les antécédents personnels de fracture, les antécédents familiaux de fracture de l'extrémité supérieur du fémur au premier degré, une corticothérapie prolongée (durant plus de 3 mois), une hyperthyroïdie, une ménopause (précoce ou non) et un éventuel traitement hormonal substitutif ;
- De la présence d'une ostéoporose déjà traitée ;

- De l'apparition de nouvelles fractures ;
- De la mesure de la taille pour le calcul de l'indice de masse corporel (IMC), et pour le suivi statural (une perte de taille entre 2 visites pouvant s'apparenter à l'existence d'une fracture vertébrale sous-jacente).

Lors de la première évaluation, ils remplissent également deux questionnaires :

- Le niveau d'activité selon l'EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study Group), pour l'évaluation du degré d'activité physique quotidienne avec un score allant de 1 à 4 ;
- L'auto-questionnaire de Fardellone, pour l'estimation des apports calciques journaliers avec un objectif >1200mg/jour(33).

## **B. Evaluation biologique**

Lors de la première évaluation (V0), un bilan biologique était réalisé, le matin, à jeun, avec :

- Bilan phospho-calcique et vitaminique :
  - Calcémie, Phosphorémie ;
  - 25-OH-VitamineD, PTH (parathormone) ;
  - Calciurie/24h.
- Bilan rénal : urée et créatinine plasmatique ;
- Bilan hormonal :
  - Thyroïdien : TSH, T3, T4 ;
  - Gonadotrope : testostéronémie chez les hommes ; LH, FSH et oestradiolémie chez les femmes ;
  - Somatotrope : IGF1, stroméline C.



- Marqueurs du remodelage osseux :
  - Résorption osseuse : CTX (cross laps sérique), Télopeptide ;
  - Formation osseuse : Ostéocalcine, Phosphatase alcaline osseuse.

Lors des évaluations suivantes (V1 et V2), seuls les bilans phospho-calcique (avec la Calcémie, Phosphorémie, 25-OH-VitamineD, parfois la calciurie/24h) et rénal (créatinine plasmatique) étaient réalisés en ville puis adressés au rhumatologue ayant suivi le patient.

### **C. Evaluation densitométrique**

Tous les patients avaient fait l'objet, à chaque visite, d'une ostéodensitométrie, avec une mesure par absorptiométrie biphotonique aux rayons X au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral, sur un appareil de marque HOLOGIC 2000 (HOLOGIC Inc., Waltham, USA) dans le service de rhumatologie ou de médecine nucléaire.

En cas d'évaluation impossible sur un des sites, comme chez des patients ayant une prothèse totale de hanche bilatérale, les analyses ont été réalisées au radius distal. Nous n'avons pas pris en compte ces données, car elles concernaient un nombre négligeable de patients.

### **D. Evaluation radiographique**

Lors de la première évaluation, tous les patients bénéficiaient d'une évaluation radiographique au rachis dorso-lombaire de face et de profil à la recherche de fracture vertébrale.

Les radiographies étaient interprétées par un rhumatologue ou un radiologue dans certains cas. En cas de lésions suspectes ou de doute, un scanner ou une IRM permettaient de préciser la présence et le caractère ostéoporotique d'éventuelle(s) fracture(s). Nous avons seulement retenu les fractures ostéoporotiques.

Lors des évaluations suivantes, les radiographies n'étaient réalisées qu'en cas de perte majeure de taille entre deux visites (perte prospective de 2 cm ou plus), de rachialgies, ou de doute sur l'évaluation morphologique vertébrale (« Vertebral Fracture Assessment » ou VFA) de la densitométrie osseuse.

## **E. Proposition thérapeutique**

Selon les résultats des évaluations et les recommandations françaises de la prise en charge de l'ostéoporose(25,34), après une supplémentation vitamino-calcique, un traitement anti-ostéoporotique pouvait être proposé par :

- Bisphosphonates (alendronate, risédronate, acide zolédronique, et dans de rares cas ibandronate, pamidronate) ;
- De façon exceptionnelle : Déno-sumab, Ranélate de Strontium ou Tériparatide.

Lors des réévaluations et en fonction des résultats thérapeutiques en termes d'efficacité sur l'évaluation densitométrique réalisée lors du suivi, de la survenue de fractures, de la tolérance et de la poursuite d'une corticothérapie, le traitement anti-ostéoporotique pouvait être :

- Poursuivi ;
- Initié si une indication avait été posée lors de la visite précédente mais qu'il n'avait pas été introduit ;
- Modifié pour un autre traitement anti-ostéoporotique, en cas de mauvaise tolérance ou d'inefficacité ;
- Arrêté.

## IV. Tests statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standards, et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons des données biologiques entre V0 et la V1 ont été réalisées à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens, à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test de Cochran Armitage pour les paramètres ordinaux.

Pour étudier l'évolution de la DMO à chaque site (hanche totale, col fémoral et rachis lombaire) selon les 3 visites (V0, V1 et V2), un modèle linéaire mixte a été utilisé avec effet fixe « visite » et effet aléatoire « patient » pour tenir compte des mesures répétées. L'adéquation du modèle a été vérifiée en regardant la normalité des résidus.

L'évolution de la DMO à chaque site, entre V0 et V1, selon la mise en place de la corticothérapie a été effectuée en ajustant sur la valeur de la DMO à V0 en utilisant une analyse de la variance.

L'évolution de la DMO à chaque site, entre V1 et V2, selon la mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique et une corticothérapie a été effectuée en ajustant sur la valeur de la DMO à V1 en utilisant une analyse de la variance.

La recherche des facteurs associés et prédictifs de l'évolution du DMO à chaque site, entre V0 et V1, a été effectuée en ajustant systématiquement sur la valeur de la DMO à V0 en utilisant une analyse de la variance pour les paramètres qualitatifs et un modèle

de régression linéaire pour les paramètres continus.

La recherche des facteurs associés et prédictifs de l'évolution du DMO au rachis lombaire, entre V1 et V2, a été effectuée en ajustant systématiquement sur la valeur de la DMO à V1 en utilisant une analyse de la variance pour les paramètres qualitatifs et un modèle de régression linéaire pour les paramètres continus.

Les facteurs associés et prédictifs de l'évolution de la DMO pour chaque site avec une  $p\text{-value} < 0,10$  ont été introduits dans des modèles de régression linéaire multivariée en ajustant sur la valeur initiale de la DMO.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

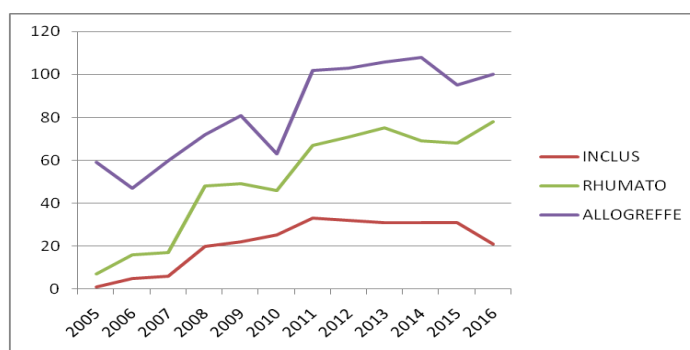
Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille via le logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## RESULTATS

### I. Analyse descriptive

Le suivi des patients en rhumatologie devient de plus en plus systématique depuis 2005, date de la mise en place du protocole de suivi, avec une augmentation du nombre de visites en fonction des années.

**Figure 3.** Evolution du nombre de patients allogreffés, suivis en rhumatologie et inclus dans l'étude en fonction des années



Dans notre population, 106, 246 et 228 patients ont été évalués respectivement à la visite V0, V1 et V2.

Parmi ces patients, 94 (36,4%) ont eu une évaluation à V0 et V1, 216 (83,7%) à V1 et V2 et 152 (58,9%) à V0 et V2. Seuls 64 d'entre eux (24,8%) ont bénéficié d'une évaluation aux 3 visites.

La première évaluation rhumatologique était réalisée à la visite V0 pour 106 patients (41%) et à la visite V1 pour 152 patients (59%).

Durant le suivi, entre V1 et V2, nous avons 14 patients décédés (5,4%) et 4 perdus de vue.

## **A. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

### **1. Profil clinique des patients à l'inclusion**

#### *a. Données démographiques et facteurs de risque d'ostéoporose dans la population étudiée*

Dans notre population, nous avons identifié 144 hommes (55,8%) et 114 femmes (44,2%), avec un âge moyen de  $47,8 \pm 13,8$  ans et un IMC moyen de  $24,2 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>, dont 77 (29,8%) avec un IMC  $\leq 21$  kg/m<sup>2</sup> (Tableau 1).

Parmi les facteurs de risque d'ostéoporose, nous avons retrouvé un tabagisme actif chez 33 patients (12,8%) avec une consommation moyenne de  $7,1 \pm 13,1$  paquets/année. Un tabagisme sevré était retrouvé chez 73 patients (28,3%). La consommation éthylique active ( $\geq 3$  verres standards par jour pour un homme,  $\geq 2$  verres pour une femme) était observée chez 4 patients (1,6%).

Dans la population féminine, 95 (83,3%) étaient ménopausées, dont 21 (18,4%) de façon précoce (avant 40 ans). Un traitement hormono-substitutif avait été mis en place chez 7 femmes (6,1%).

Trois patients (1,2%) présentaient une hyperthyroïdie.

150 patients (86,7%) ne pratiquaient pas d'activité physique régulière ou une activité seulement minime (score EVOS  $\leq 2$ ).

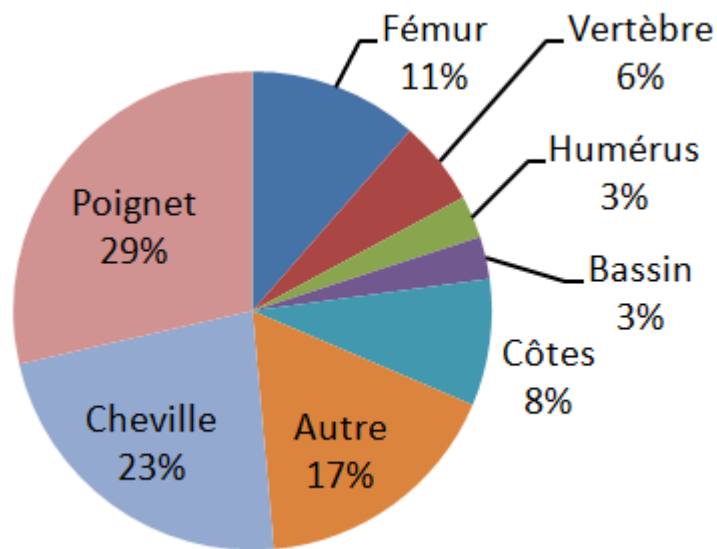
Les apports calciques quotidiens calculés à l'aide de l'auto-questionnaire de Fardellone(33) retrouvaient une moyenne d'apport calcique alimentaire de  $833,7 \pm 418,2$  mg/j.

104 patients (40,3%) avaient reçu une corticothérapie dans le cadre d'une chimiothérapie préalable à la greffe.

Concernant les antécédents de fractures par fragilité osseuse, 9 patients (3,5%) avaient eu une fracture asymptomatique et 26 patients (10,1%) une fracture par

traumatisme de faible cinétique. Parmi ces 35 fractures, on retrouvait 4 fractures du fémur, 2 fractures vertébrales, 10 fractures du poignet, 1 fracture de l'humérus, 3 fractures de côtes, 1 fracture du bassin, 8 fractures de cheville et 6 autres fractures (genou, bras, clavicule).

Figure 4. Répartition des antécédents de fracture à l'inclusion.



Seize patients (6,3%) avaient un antécédent familial de fracture de l'extrémité supérieur du fémur au premier degré.

Seuls 3 patients avaient une ostéoporose fracturaire ou densitométrique connue et traitée. Dans les 3 cas, un traitement par bisphosphonate avait été instauré.

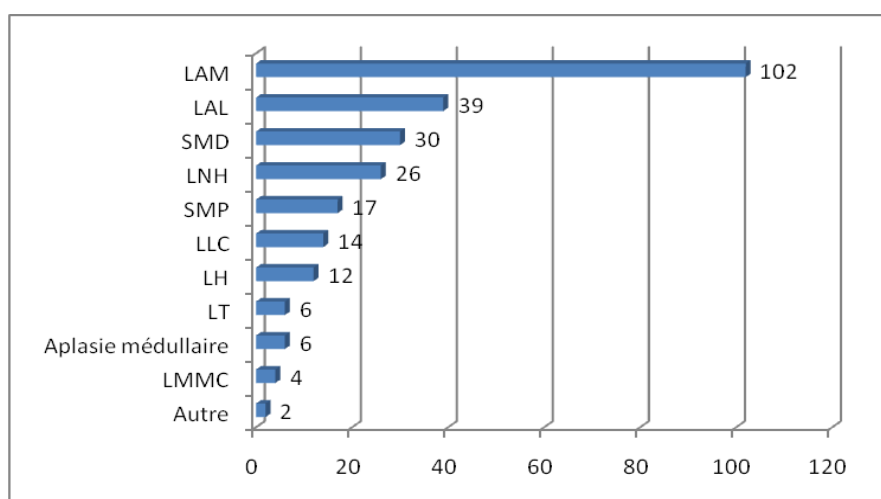
b. Données hématologiques dans la population étudiée

Nous avons repris les motifs des allogreffes dans la figure 5.

Parmi les 258 patients, on retrouvait donc :

- 102 leucémies aiguës myéloïdes (39,5%) ;
- 39 leucémies aiguës lymphoblastiques (15,1%) ;
- 30 syndromes myélodysplasiques (11,6%), dont 16 anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) (6,2%) ;
- 26 lymphomes non Hodgkinien (10,1%) ;
- 17 syndromes myéloprolifératifs (6,6%) dont 6 leucémies myéloïdes chroniques (2,3%), 3 thrombocytémies essentielles (1,2%), 4 myélofibroses primitives (1,6%) et 4 indéterminées ;
- 14 leucémies lymphoïdes chroniques (5,4%) ;
- 12 lymphomes de Hodgkin (4,7%).

Figure 5. Motifs d'allogreffe



LAM : Leucémie aiguë myéloïde ; LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique ; SMD : Syndrome myélodysplasique ; LNH : Lymphome non Hodgkinien ; SMP : Syndrome myéloprolifératif ; LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique ; LH : Maladie de Hodgkin ; LT : Lymphome T ; LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique.



Le délai moyen de l'allogreffe entre le diagnostic de la maladie et l'allogreffe était de  $29,3 \pm 40,9$  mois, avec une médiane de 12 mois.

Le statut hématologique pré-greffe était évalué via un myélogramme, un caryotype médullaire et de la biologie moléculaire en fonction des marqueurs de suivi de la pathologie hématologique sous-jacente. Dans notre population, 153 patients (59,8%) étaient en rémission complète.

Tableau 1. Caractéristiques de la population à l'inclusion

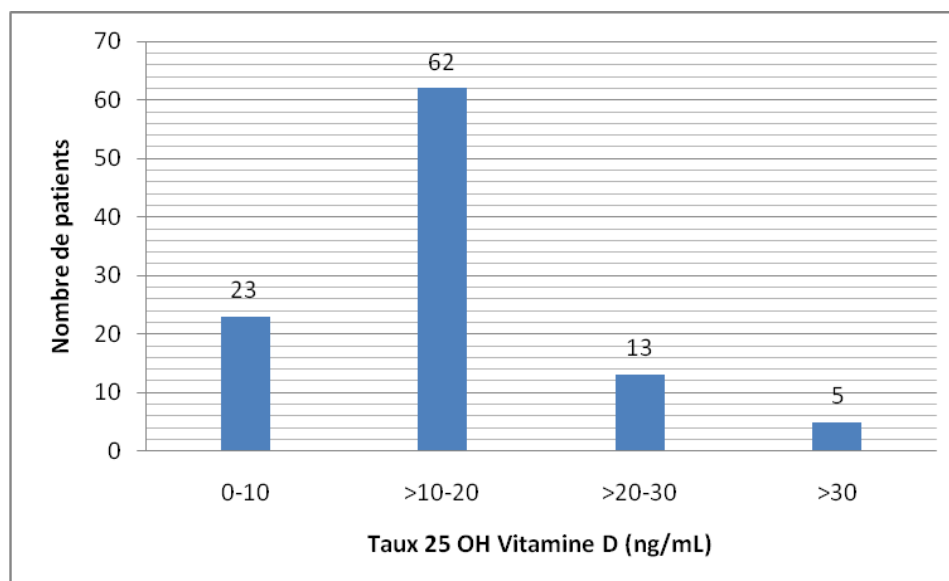
<b>Total des patients (n = 258)</b>			
	<b>Résultat</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>%</b>
<u>Caractéristiques démographiques et facteurs de risque d'ostéoporose</u>			
<b>Hommes/Femmes (n)</b>	144/114		55,8/44,2
<b>Age au moment de l'allogreffe (année)</b>	47,8	± 13,8	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,2	± 4,8	
- IMC ≤ 21 kg/m <sup>2</sup> (n)	77		29,8
- IMC ≤ 18 kg/m <sup>2</sup> (n)	22		8,5
<b>Consommation éthylique (n)</b>			
- active	4		1,6
- sevrée	12		4,7
<b>Tabagisme (n)</b>			
- actif	33		12,8
- sevré	73		28,3
<b>Hyperthyroïdie (n)</b>	3		1,2
<b>Activité physique faible (EVOS ≤ 2) (n)</b>	150		86,7
- EVOS moyen	1,9	± 0,7	
<b>Ménopause (n)</b>	95		83,3
- Ménopause précoce	21		18,4
- THS	7		6,1
<b>Fracture (n)</b>	35		13,6
- asymptomatique	9		3,5
- traumatique de faible cinétique	26		10,1
<b>ATCD familial de FESF au 1<sup>er</sup> degré (n)</b>	16		6,3
<b>Ostéoporose traitée (n)</b>	3		1,2
<b>Score de Fardellone (mg/j)</b>	833,7	± 418,2	
<u>Caractéristiques hématologiques</u>			
<b>Délai entre le diagnostic de la maladie et la greffe (mois)</b>	29,3	± 40,9	
<b>Pathologie allogreffée (n) :</b>			
- Aplasie médullaire (AM)	6		2,3

- Leucémie aiguë Myéloïde (LAM)	102		39,5
- Leucémie aiguë Lymphoblastique (LAL)	39		15,1
- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)	14		5,4
- Lymphome non Hodgkinien (LNH)	26		10,1
- Lymphome/Maladie de Hodgkin (LH)	12		4,7
- Lymphome T (LT)	6		2,3
- Syndrome myéloprolifératif (SMP)	17		6,6
- Syndrome myélodysplasique (SMD)	30		11,6
- Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	4		1,6
- Autre	2		0,8
<b>Corticothérapie dans le cadre de la chimiothérapie (n)</b>	104		40,3
<b>ATCD d'autogreffe (n)</b>	38		14,7
<b>Statut hématologique pré-greffe (n)</b>			
- rémission complète	153		59,8
- maladie évolutive	60		23,4
- maladie stable	20		7,8
- réponse partielle	23		9

ATCD : antécédent ; FESF : Fracture de l'extrémité supérieure du fémur ; LAM : Leucémie aiguë myéloïde ; LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique ; SMD : Syndrome myélodysplasique ; LNH : Lymphome non Hodgkinien ; SMP : Syndrome myéloprolifératif ; LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique ; LH : Maladie de Hodgkin ; LT : Lymphome T ; LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique.

## **2. Profil biologique des patients à V0**

**Figure 6.** Répartition de la carence en Vitamine D à V0



Nous avons retrouvé une insuffisance en vitamine D (taux de 25OH Vitamine D inférieur à 30ng/mL) fréquente, chez 95% des patients, en regard d'un bilan phosphocalcique normal.

La PTH moyenne était de  $53,7 \pm 27,4$ pg/mL. Il existait 19 patients (17,9%) à V0 avec une hyperparathyroïdie (PTH>70pg/mL), principalement secondaire à une insuffisance ou une carence en vitamine D.

Les marqueurs de la résorption osseuse montraient un déséquilibre du remodelage osseux en faveur d'un hyper-remodelage osseux avec une augmentation des marqueurs de résorption osseuse (CTX et téléopeptides) en regard d'une formation osseuse normale (ostéocalcine et phosphatases alcalines osseuses dans les normales basses).

Il n'y avait pas d'anomalie du bilan hormonal dans la population générale à V0. Chez les hommes, seuls 6 patients (5,7%) présentaient un hypogonadisme.

Ces données sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Données biologiques à V0

<b>Total des patients vus à V0 (n = 106)</b>				
	<b>Moyenne et Ecart-type</b>	<b>Médiane</b>	<b>Minimum et Maximum</b>	<b>Normes</b>
<u>Bilan phospho-calcique et rénal</u>				
<b>Calcium (mg/L)</b>	92,8 ± 4,4	93	80 – 105	85 – 105
<b>Phosphore (mg/L)</b>	36,8 ± 6,8	37	10 – 53	22 – 40
<b>25-OH-Vitamine D (ng/mL)</b>	15,5 ± 7,9	14	4 – 50	>30
<b>PTH (pg/mL)</b>	53,7 ± 27,4	49	9 – 160	12 – 65
<b>Calciurie/24h (mg/24h)</b>	152,5 ± 116,5	136	10 – 599	>100
<b>Créatinine (mg/L)</b>	8,6 ± 2,2	8	4 – 16	5 – 10
<u>Bilan des marqueurs du remodelage osseux</u>				
<b>CTX (pmol/L) population générale</b>	5508 ± 3656	4740	256 – 17050	410 – 2325
<b>-CTX femmes MP -CTX hommes et femmes non MP (pmol/L)</b>	5571,3 ± 3135 5475 ± 3505	5002,5 4435	256 – 17050 902 – 16582	300 – 5600 270 – 3250
<b>Télopeptide (mcg/L)</b>	6,7 ± 3,1	5,7	2 – 19,7	2,1 – 5,6
<b>Ostéocalcine (ng/mL)</b>	25,4 ± 15,3	21,5	4 – 67	11 – 37
<b>PAL osseuse (mcg/L)</b>	15,5 ± 8	13,4	7 – 55,6	11 – 70
<u>Bilan endocrinien</u>				
<b>TSH (mcUI/mL)</b>	2,1 ± 2,2	1,6	0,3 – 20,3	0,4 – 3,6
<b>T3 (pmol/L)</b>	4,6 ± 0,7	4,6	2,1 – 6,1	3,8 – 5,8
<b>T4 (pmol/L)</b>	11,8 ± 3,5	10,8	1,3 – 23,7	8,6 – 16,6
<b>Testostérone (ng/mL)</b>	4,6 ± 2,1	4,5	0,3 – 10,8	-20-60 ans : 2,5-10 -60-75 ans : 2-7 ->75 ans :

				0,8-7
<b>LH (mUI/mL)</b>	25 ± 28,3	19,8	0,2 – 176	4 – 15 MP 11 – 40
<b>FSH (mUI/mL)</b>	51,8 ± 34,2	54,2	0,4 – 123,4	5 – 12 MP 21 – 153
<b>Œstradiol (pg/mL)</b>	28,7 ± 49,2	12	4 – 239	110 – 150 MP <14
<b>Somatomédine (ng/mL)</b>	151,7 ± 126,4	136	0,6 – 930	80-209

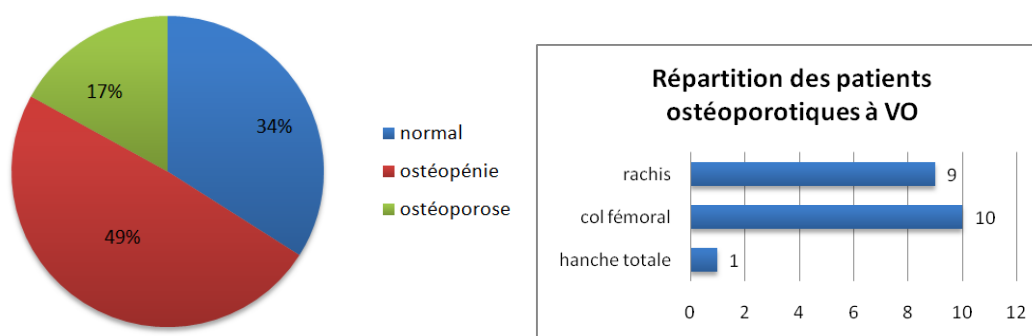
MP : ménopause.

### 3. Profil densitométrique des patients à V0

Tableau 3. Valeur de DMO à VO

	<b>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Médiane DMO</b>	<b>T-score (DS)</b>	<b>Médiane T-score</b>
<b>Hanche totale</b>	0,930 ± 0,155	0,892	-0,6 ± 0,2	0,7
<b>Col fémoral</b>	0,787 ± 0,141	0,767	-1,1 ± 1,2	-1,1
<b>Rachis lombaire</b>	1,007 ± 0,170	1,010	-0,5 ± 1,6	-0,5

Figure 7. Répartition du statut osseux et des patients ostéoporotiques à V0



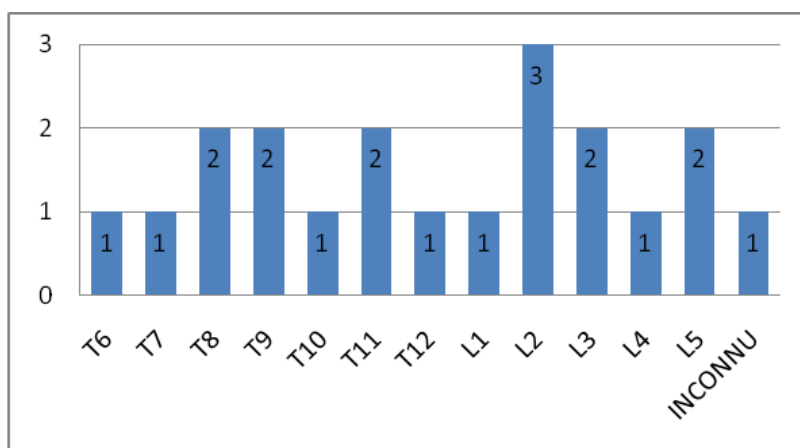
Nous avons observé, à V0, 52 patients (49%) ostéopéniques et 18 patients (17%) avec une ostéoporose densitométrique. Seuls 36 patients (34%) ne présentaient pas de baisse de leur densité minérale osseuse.

#### 4. Profil radiographique des patients à V0

Tous les patients avaient bénéficié d'une évaluation radiographique du rachis dorso-lombaire à V0.

Parmi les 106 patients évalués à V0, 9 (8,4%) avaient au moins une fracture vertébrale d'allure ostéoporotique. On dénombrait au total 20 fractures avec en moyenne  $2,22 \pm 1,30$  fractures vertébrales par patient et un maximum de 4 fractures chez un même patient.

Figure 8. Répartition des sites fracturaires radiographiques à V0



#### **B. Suivi hématologique**

Dans notre population, il existait un plus grand nombre de patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse (59,3%), avec un conditionnement myéloablatif dans 53,3% des cas. Parmi les patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif, il y avait 71,3% irradiations corporelles totales (ICT).

Durant le suivi, 168 patients (65,1%) ont développé une GvH dont 122 patients avec une GvH aiguë et 112 une GvH chronique, majoritairement cutanée (50% des cas). Pour 96,9% des patients, un immunosuppresseur par ciclosporine a été poursuivi sur une

durée moyenne de  $11,3 \pm 8,1$  mois et pour une durée supérieure à 6 mois chez 192 patients (77,1%).

Dans le cadre de la GvH, une corticothérapie a été administrée à 1 ou 2 mg/kg/j jusqu'à résolution des symptômes chez 53,9% des patients, sur une durée  $\geq 3$  mois dans 48,8% des cas.

Tableau 4. Caractéristiques de l'allogreffe

	Résultat	%
<b>Type de greffe (n) :</b>		
- Moelle osseuse	153	59,3
- Cellule souche périphérique	97	37,6
- Cordon (placentaire)	8	3,1
<b>Apparenté (n)</b>	112	43,4
<b>Sexe du donneur (n) :</b>		
- Homme	141	57,3
- Femme	101	41,1
- Mixte (pour les greffes placentaires, principalement)	4	1,6
<b>Myéloablatif (n)</b>	136	53,5
<b>TBI (n) :</b>	97	37,6
- 2 Gy	23	23
- 12 Gy	35	13,6
- 8 Gy	3	1,2
<b>Statut CMV donneur +/-receveur- (n)</b>	33	13,3

TBI : Total Body Irradiation ; Gy : Gray.



Tableau 5. Suivi post-allogreffe

	Résultat ou moyenne	Ecart-type	Médiane	%
<b>GvH (n) :</b>	168			65,1
- GvH aiguë	122			47,3
- GvH chronique	112			43,4
- GvH cutané	129			50
- GvH digestif	36			14
- GvH autre	74			28,7
<b>CTC orale (n) :</b>	139			53,9
- < 3 mois	13			0,05
- ≥ 3 mois	126			48,8
- CTC effective V1	98			38
- CTC effective V2	51			19,8
<b>Durée de la CTC orale (mois)</b>	11,8	± 11,7	9	
<b>CTC inhalée (n)</b>	55			21,5
<b>Durée de la CTC inhalée (mois)</b>	19,6	± 14,5	20	
<b>Immunosuppresseur (n) :</b>				
- Ciclosporine	250			96,9
- MMF	34			13,2
- Mycophénolate sodique	13			5
- Sirolimus	3			1,2
- Tacrolimus	22			8,5
<b>Durée IS (mois) :</b>				
- Ciclosporine	11,3	± 8,1	9	
- MMF	6,4	± 8,7	1	
- Mycophénolate sodique	8,2	± 6,9	9	
- Sirolimus	9	± 9,5	8	
- Tacrolimus	7,3	± 4,7	6	
<b>DLI (n)</b>	30			11,6

CTC : corticothérapie ; MMF : mycophénolate mofétil ; IS : Immunosuppresseur ; DLI : Réinjection de lymphocytes du donneur.

## **C. Suivi rhumatologique (V1 et V2)**

### **1. Clinique**

A V1, soit en moyenne à  $6,78 \pm 2,66$  mois de l'allogreffe, 246 patients ont été évalués. Dix patients (4%) ont présenté une nouvelle fracture, dont une fracture de poignet, une fracture de l'humérus, une fracture du bassin et une fracture du plateau tibial. Six patients présentaient des fractures vertébrales incidentes avec au total 12 nouvelles fractures et un maximum de 4 fractures vertébrales chez un même patient.

A noter que parmi les 152 patients non vus à V0 et ayant eu une première visite à V1, une fracture vertébrale était observée chez 11 patients (7,2%) sur les radiographies du rachis dorso-lombaire, soit un total de 28 vertèbres fracturées avec un maximum de 6 fractures chez un patient et une moyenne de  $2,5 \pm 1,57$  fractures par patient.

A V2, soit en moyenne à  $37,7 \pm 10,8$  mois de l'allogreffe, 228 patients ont été évalués. Nous avons identifié 13 patients (5,7%) avec une nouvelle fracture, dont 7 fractures vertébrales, une fracture du plateau tibial, une fracture de côtes, 2 fractures du scaphoïde et une fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus. Parmi ceux présentant une fracture vertébrale, on notait au total 12 nouvelles fractures avec un nombre maximum de 3 fractures chez un même patient et une moyenne de  $1,7 \pm 0,76$  fractures vertébrales par patient.

L'ostéonécrose est la deuxième complication rhumatologique post-allogreffe après l'ostéoporose. Durant le suivi, nous avons observé une ostéonécrose chez 14 patients (5,4%), touchant la hanche chez 9 patients et le genou chez 3 autres. Nous ne disposons pas du site d'ostéonécrose des 2 derniers patients.

Seules 2 ostéonécroses ont eu lieu entre V0 et V1.

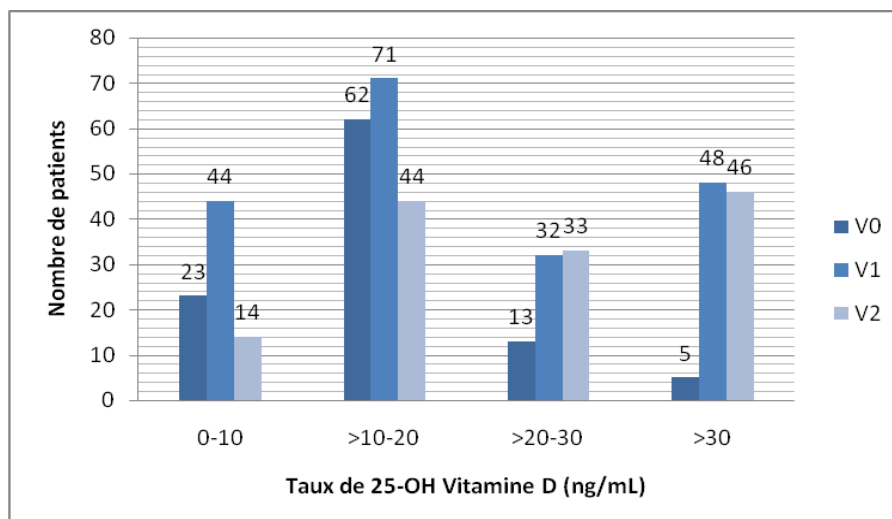
## 2. Biologique

A V1, la valeur moyenne de 25-OH Vitamine D était plus élevée qu'à V0 avec un taux moyen de  $23,2 \pm 17,7$  ng/mL en regard d'une médiane à 18 ng/mL.

A V2, la valeur moyenne de 25-OH Vitamine D était encore plus élevée, à  $27 \pm 17,2$  ng/mL avec une médiane à 22,9 ng/mL.

Le reste du bilan phosphocalcique était normal et la créatinine moyenne était de  $10,9 \pm 3$  mg/L à V1 et  $10,1 \pm 3,9$  mg/L à V2.

Figure 9. Répartition de la carence en Vitamine D



Les marqueurs de résorption osseuse étaient plus élevés à V1 qu'à V0, témoignant d'un remodelage osseux plus important.

On retrouvait en effet à V1, un CTX élevé en moyenne à  $6489 \pm 3199$  pmol/L avec une médiane à 6378 pmol/L, soit une augmentation significative par rapport à V0 ( $p=0,003$ ).

Les télépeptides suivaient la même tendance ( $p<0,001$ ) avec un taux moyen à  $10,4 \pm 4,7$  mcg/L et une médiane à 9,8 mcg/L.

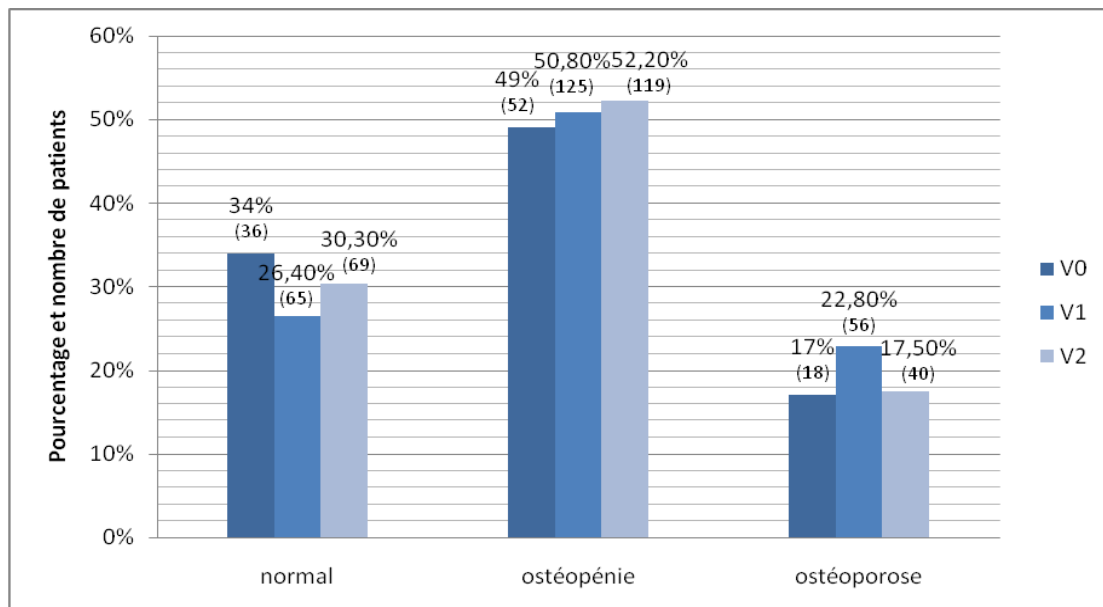
Les taux des marqueurs de la formation osseuse étaient dans les normes avec une

ostéocalcine en moyenne à  $33,5 \pm 21,3$  ng/mL, mais significativement plus élevée qu'à V0 ( $p=0,002$ ) et des phosphatases alcalines osseuses à  $17,7 \pm 11,1$  mcg/L, sans différence significative par rapport à V0 ( $p=0,15$ ).

Compte tenu du faible nombre de patients évalués pour les marqueurs du remodelage osseux à V2, nous ne détaillerons pas ces résultats.

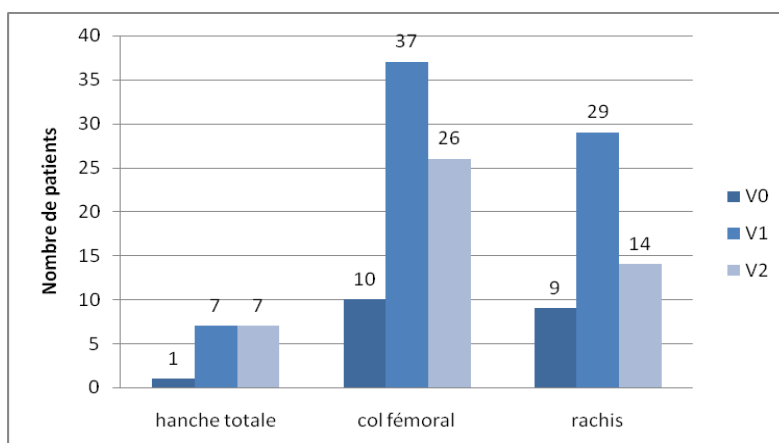
### 3. Densitométrie

Figure 10. Evolution du statut osseux selon les visites



La répartition des patients selon les résultats de la mesure de la DMO était respectivement, à V1 et à V2, de 56 (22,8%) et 40 (17,5%) patients ostéoporotique et 125 (50,8%) et 119 (52,2%) patients ostéopénique.

Figure 11. Répartition de l'ostéoporose en fonction des sites atteints



Il peut exister une ostéoporose concomitante sur plusieurs sites chez un même patient, mais le site le plus atteint reste le col fémoral quelle que soit la visite.

Tableau 5. Valeurs de DMO à V1 et V2

		DMO (g/cm <sup>2</sup> )	Médiane DMO	T-score (DS)	Médiane T-score
<b>V1</b>	<b>Hanche totale</b>	0,893 ± 0,150	0,877	-0,9 ± 1,1	-1
	<b>Col fémoral</b>	0,756 ± 0,134	0,741	-1,3 ± 1,1	-1,3
	<b>Rachis lombaire</b>	0,972 ± 0,159	0,968	-0,8 ± 1,4	-0,8
<b>V2</b>	<b>Hanche totale</b>	0,900 ± 0,155	0,884	-0,7 ± 1	-0,8
	<b>Col fémoral</b>	0,754 ± 0,138	0,740	-1,2 ± 1	-1,3
	<b>Rachis lombaire</b>	0,993 ± 0,140	0,993	-0,6 ± 1,2	-0,6

## **D. Prise en charge thérapeutique**

A V0, une supplémentation en vitamine D était réalisée chez 95 patients (89,6%) et calcique chez 16 patients (15,1%). Un traitement anti-ostéoporotique avait été introduit chez 8 patients (7,5%), dont 62,5% d'alendronate, 25% de risédronate et 12,5% d'acide zolédronique.

A V1, une supplémentation calcique a été initiée chez 44 patients (17,8%). Une supplémentation en vitamine D était introduite chez 207 patients (84,1%).

53 patients (20,5%) ont bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique. Deux d'entre eux, bénéficiant d'un traitement depuis la visite V0, ont nécessité un changement de molécule devant une intolérance ou une inefficacité du traitement antérieur. Les traitements les plus souvent utilisés étaient l'alendronate (58,5%), puis le risédronate (18,9%) et l'acide zolédronique (17%).

A V2, une supplémentation calcique a été réalisée chez 28 (12,3%) patients et vitaminique chez 196 (85,9%) patients.

38 patients (14,7%) ont bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique. 13 d'entre ceux bénéficiant d'un traitement depuis V1, ont nécessité un changement de molécule devant une intolérance ou une inefficacité du traitement antérieur. Les traitements les plus souvent utilisés étaient l'acide zolédronique (36,8%), l'alendronate (34,2%) et le risédronate (18,4%).

Au total, sur les 99 instaurations de traitement anti-ostéoporotique, l'alendronate avait été le traitement de choix dans 49,5% des cas, le risédronate dans 19,2% des cas et l'acode zolédronique dans 24% des cas.

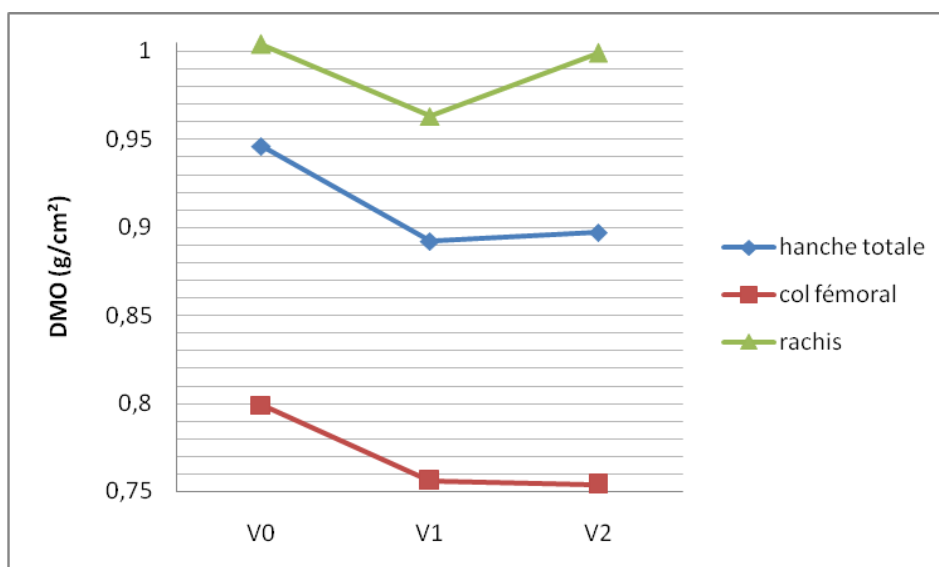
Tableau 6. Répartition des traitements anti-ostéoporotiques au cours du suivi

	<b>V0 (n=106)</b>	<b>V1 (n=246)</b>	<b>V2 (n=228)</b>
<b>Patients traités</b>	<b>8 (7,5%)</b>	<b>53 (21,5%)</b>	<b>38 (16,7%)</b>
<b>Traités parmi les ostéoporotiques</b>	<b>44,4% (8/18)</b>	<b>94,6% (53/56)</b>	<b>95% (38/40)</b>
<b>Bisphosphonate :</b>			
-Alendronate	<b>5 (62,5%)</b>	<b>31 (58,5%)</b>	13 (34,2%)
-Risédronate	2 (25%)	10 (18,9%)	7 (18,4%)
-Acide zolédronique	1 (12,5%)	9 (17%)	<b>14 (36,8%)</b>
-Ibandronate	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)
-Pamidronate	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (2,6%)
<b>Dénosumab</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)
<b>Ranélate de Strontium</b>	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (2,6%)
<b>Tériparatide</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)

## II. Evolution de la densité minérale osseuse au cours du suivi

### A. Parmi la population étudiée

Figure 12. Evolution de la DMO selon les sites au cours du suivi de la population étudiée



Entre V0 et V1, nous avons observé une diminution significative de la DMO sur les 3 sites ( $p < 0,0001$ ), respectivement de  $-0,05 \pm 0,001 \text{g/cm}^2$  (-5,6%),  $-0,04 \pm 0,001 \text{g/cm}^2$  (-5,3%) et  $-0,04 \pm 0,001 \text{g/cm}^2$  (-3,5%) à la hanche totale, au col fémoral et au rachis lombaire.

Entre V1 et V2, l'évolution était significative uniquement au rachis lombaire avec une augmentation de la DMO ( $p < 0,0001$ ) de  $+0,03 \pm 0,000 \text{g/cm}^2$  (+3,2%). A la hanche totale et au col fémoral, on retrouvait une variation non significative de la DMO respectivement de  $+0,005 \pm 0,000 \text{g/cm}^2$ , soit de +0,52% ( $p = 0,79$ ) et  $-0,002 \pm 0,000 \text{g/cm}^2$ , soit de -0,26% ( $p = 0,7$ ).

Entre V0 et V2, il existait une diminution significative de la DMO à la hanche totale et au col fémoral respectivement de  $-0,05 \pm 0,01 \text{g/cm}^2$ , soit de -5,1% ( $p < 0,0001$ ) et  $-0,05 \pm$

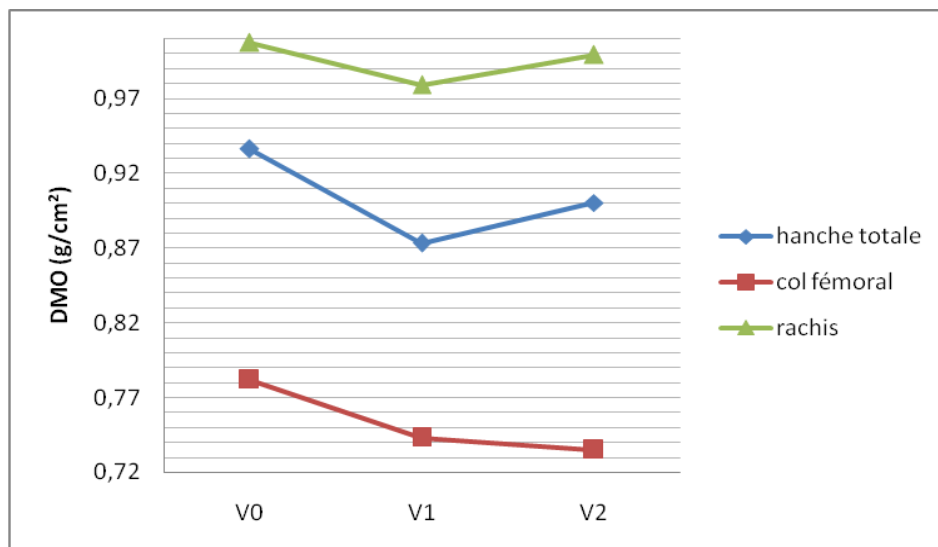


0,001g/cm<sup>2</sup>, soit de -5,6% (p<0,0001). Au rachis lombaire, on retrouvait une variation non significative de -0,004 ± 0,001g/cm<sup>2</sup>, soit de -0,42% (p=0,6).

Au total, la croissance de la DMO au rachis lombaire entre V1 et V2 permet donc de retrouver son état pré-allogreffe. En revanche, la DMO au col fémoral et à la hanche totale ne rattrapent pas celle à l'inclusion, à 3 ans de l'allogreffe.

## B. Parmi les patients ayant eu les 3 visites

**Figure 13.** Evolution de la DMO selon les sites au cours du suivi (sous-groupe « 3 visites »)



Nous avons également réalisé une analyse de sensibilité sur le sous-groupe des patients ayant eu les 3 visites (n=64).

Entre V0 et V1, nous avons observé une décroissance significative de la DMO sur les 3 sites (p<0,0001), respectivement de -0,06 ± 0,000g/cm<sup>2</sup> (-6,7%), -0,04 ± 0,000g/cm<sup>2</sup> (-5%) et -0,03 ± 0,000g/cm<sup>2</sup> (-2,8%) à la hanche totale, au col fémoral et au rachis lombaire.

Entre V1 et V2, l'évolution était significative à la hanche totale et au rachis lombaire, avec respectivement un gain de  $+0,03 \pm 0,000\text{g/cm}^2$ , soit de  $+3,2\%$  ( $p=0,003$ ) et  $+0,02 \pm 0,000\text{g/cm}^2$ , soit de  $+2,1\%$  ( $p=0,04$ ). La perte osseuse était donc compensée au rachis lombaire mais non encore complètement à la hanche totale. Au col fémoral, on observait une décroissance non significative de  $-0,007 \pm 0,000\text{g/cm}^2$ , soit de  $-0,99\%$  ( $p=0,41$ ).

Entre V0 et V2, la DMO diminuait significativement à la hanche totale et au col fémoral, respectivement de  $-0,04 \pm 0,000\text{g/cm}^2$ , soit de  $-3,8\%$  ( $p=0,0002$ ) et de  $-0,05 \pm 0,000\text{g/cm}^2$ , soit de  $-5,9\%$  ( $p<0,0001$ ). Au rachis lombaire, on ne notait pas de différence significative ( $-0,007 \pm 0,000\text{g/cm}^2$ , soit  $-0,7\%$  ( $p=0,44$ )).

Cela signifie que la croissance de la DMO entre V1 et V2 a été suffisante pour rattraper celle à l'inclusion uniquement au rachis lombaire.

### **C. Parmi les patients traités par un anti-ostéoporotique**

Compte tenu du faible effectif de patients ayant bénéficié d'un traitement à V0, nous n'avons pas pu évaluer l'évolution des patients traités entre V0 et V1.

Entre V1 et V2, 53 patients ont reçu un traitement. Il n'y avait pas d'évolution significative de la DMO.

En effet, on observait, sur des valeurs ajustées à la valeur de la DMO initiale, chez les patients traités contre les patients non traités:

- à la hanche totale : un gain de  $+0,02 \pm 0,09\text{g/cm}^2$  contre  $0,00 \pm 0,008\text{g/cm}^2$  ( $p=0,91$ ) ;
- au col fémoral : un gain de  $+0,02 \pm 0,009\text{g/cm}^2$  contre  $-0,01 \pm 0,07\text{g/cm}^2$  ( $p=0,45$ ) ;
- au rachis lombaire : un gain de  $+0,06 \pm 0,07\text{g/cm}^2$  contre  $+0,03 \pm 0,10\text{g/cm}^2$  ( $p=0,77$ ).

Cela signifie que le traitement n'a pas permis de rattraper le statut osseux initial plus rapidement. Mais compte tenu du faible nombre de patients traités, l'interprétation des conclusions est sujette à caution.

#### **D. Parmi les patients sous corticothérapie au décours de l'allogreffe**

94 patients ont été évalués à V0 et à V1, dont 41 patients recevant une corticothérapie effective entre V0 et V1, chez qui, on notait une décroissance plus importante de la DMO aux 3 sites :

- à la hanche totale : une perte de  $-0,07 \pm 0,05\text{g/cm}^2$  contre  $-0,05 \pm 0,04\text{g/cm}^2$  ( $p=0,03$ ) ;
- au col fémoral : une perte de  $-0,05 \pm 0,06\text{g/cm}^2$  contre  $-0,03 \pm 0,05\text{g/cm}^2$  ( $p=0,02$ ) ;
- au rachis lombaire : une perte de  $-0,05 \pm 0,05\text{g/cm}^2$  contre  $-0,02 \pm 0,05\text{g/cm}^2$  ( $p=0,004$ ).

Sur les 216 patients évalués à V1 et V2, 45 patients ont reçu une corticothérapie effective entre V1 et V2. Nous avons observé une perte osseuse significative uniquement à la hanche totale et au col fémoral :

- à la hanche totale : une perte de  $-0,02 \pm 0,09 \text{g/cm}^2$  contre  $+0,01 \pm 0,08\text{g/cm}^2$  ( $p=0,01$ ) ;
- au col fémoral : une perte de  $-0,02 \pm 0,10\text{g/cm}^2$  contre  $+0,01 \pm 0,07\text{g/cm}^2$  ( $p=0,009$ ) ;
- au rachis lombaire : un gain de  $+0,02 \pm 0,14\text{g/cm}^2$  contre  $+0,04 \pm 0,08\text{g/cm}^2$  ( $p=0,30$ ).

### **III. Etude des facteurs prédictifs et associés de l'évolution de la DMO**

Les facteurs prédictifs sont des facteurs pré-existants à la greffe et les facteurs associés, des facteurs apparaissant au cours du suivi.

Nous n'avons pas étudié les facteurs prédictifs et associés de l'évolution de la DMO au col fémoral et à la hanche totale entre V1 et V2, compte tenu de l'absence d'évolution significativement retrouvée.

#### **A. Entre V0 et V1**

##### **1. Facteurs prédictifs**

L'analyse de la variance (ANOVA) pour les variables qualitatives retrouvait une perte osseuse plus importante en fonction de certains paramètres.

En effet, à la hanche totale, il existait un impact négatif significatif du statut hématologique pré-greffe, plus important lorsque la maladie hématologique est encore évolutive ( $R^2=0,074$ ,  $p=0,04$ ). Il en était de même pour le type de greffe ( $R^2=0,0615$ ,  $p=0,02$ ) avec une perte osseuse majorée pour les greffes de moelle osseuse.

Au col fémoral, la perte osseuse était significativement impactée lorsque l'IMC était inférieur à  $21\text{kg/m}^2$  ( $R^2=0,1334$ ,  $p=0,03$ ). Comme à la hanche totale, le type de greffe et particulièrement les greffes de moelle osseuse était un facteur significatif ( $R^2=0,1554$ ,  $p=0,02$ ).

Au rachis lombaire, seul le conditionnement avait un impact négatif sur l'évolution de la DMO qui était majoré lorsque les patients recevaient un conditionnement myélo-ablatif ( $R^2=0,1106$ ,  $p=0,04$ ).

L'analyse en régression linéaire univariée des variables quantitatives accentuait la corrélation négative entre un taux de CTX élevé à V0 et la perte osseuse densitométrique ( $R^2=0,1076$ ,  $p=0,04$ ) uniquement au rachis lombaire.

Nous n'avons pas pu analyser la variation selon le type d'immunosuppresseur faute d'effectif.

Nous avons réalisé un modèle de régression linéaire multivariée, en incluant les facteurs dont  $p<0,10$ .

Au col fémoral, nous n'avons pas retrouvé de significativité des différents facteurs étudiés prédictifs d'une décroissance de la DMO (l'IMC inférieur à  $21 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0,12$ ), le conditionnement myéloablatif ( $p=0,45$ ) et le type de greffe ( $p=0,09$ )).

13,7% de la décroissance de la DMO s'expliquait à la hanche totale par une maladie hématologique évolutive ( $p=0,04$ ) et une greffe de moelle ( $p=0,01$ ).

Au rachis lombaire, nous n'avons pas observé de facteurs influençant la perte osseuse. En effet, il n'y avait pas de significativité du conditionnement myéloablatif ( $p=0,16$ ), des CTX élevés à V0 ( $p=0,10$ ) ou des phosphatases alcalines osseuses élevées à V0 ( $p=0,89$ ).

Tableau 7. Facteurs prédictifs à l'évolution de la DMO

	Hanche totale		Col fémoral		Rachis lombaire	
	p	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>
<u>Facteurs démographiques</u>						
<b>Sexe</b>	0,95	0,0001	0,92	0,0876	0,24	0,0726
<b>IMC&lt;21kg/m<sup>2</sup></b>	0,48	0,0057	<b>0,03</b>	<b>0,1334</b>	0,80	0,0587
<b>Tabac</b>	0,27	0,1370	0,50	0,0992	0,77	0,0589
<b>Corticothérapie dans le cadre de la chimiothérapie</b>	0,58	0,0036	0,42	0,0942	0,75	0,0591
<b>ATCD de fracture</b>	0,40	0,0079	0,40	0,0949	0,35	0,0669
<b>Ménopause</b>	0,68	0,0460	0,79	0,0837	0,41	0,0373
<u>Facteurs hématologiques</u>						
<b>Motif de la greffe</b>	0,11	0,0487	0,16	0,1243	0,50	0,0726
<b>Statut hématologique pré-greffe</b>	<b>0,04</b>	<b>0,0740</b>	0,26	0,1082	0,68	0,0547
<b>Greffe apparentée</b>	0,23	0,0164	0,99	0,0876	0,55	0,0618
<b>Sexe du donneur</b>	0,69	0,0026	0,10	0,0971	0,12	0,1245
<b>ATCD d'autogreffe</b>	0,20	0,0188	0,73	0,0888	0,88	0,0583
<b>Conditionnement myéloablatif</b>	0,13	0,0276	0,09	0,1069	<b>0,04</b>	<b>0,1106</b>
<b>TBI</b>	0,18	0,0210	0,38	0,0956	0,76	0,0591
<b>Type de greffe</b>	<b>0,02</b>	<b>0,0615</b>	<b>0,02</b>	<b>0,1554</b>	0,18	0,1067
<b>Statut CMV donneur+/receveur-</b>	0,10	0,0325	0,52	0,0670	0,28	0,0679
<u>Facteurs biologiques à V0</u>						

<b>CTX</b>	0,19	0,0202	0,31	0,0996	<b>0,04</b>	<b>0,1076</b>
<b>Télopeptide</b>	0,23	0,0256	0,34	0,0750	0,99	0,0094
<b>Ostéocalcine</b>	0,99	0,0001	0,84	0,0854	0,57	0,0610
<b>Phosphatase Alcaline osseuse</b>	0,63	0,0027	0,91	0,0857	0,06	0,0963
<b>25-OH Vitamine D</b>	0,55	0,0138	0,11	0,1312	0,11	0,1030

## 2. Facteurs associés

L'analyse de la variance des variables qualitatives pour les facteurs associés retrouvait une perte osseuse significative lorsqu'une corticothérapie avait été instaurée entre V0 et V1 pour la hanche totale ( $R^2=0,012$ ,  $p=0,03$ ), le col fémoral ( $R^2=0,103$ ,  $p=0,02$ ) et le rachis lombaire ( $R^2=0,10$ ,  $p=0,004$ ). Une corticothérapie supérieure à 3 mois n'avait d'impact significatif qu'au rachis lombaire ( $R^2=0,091$ ,  $p=0,04$ ).

Tableau 8. Facteurs associés à l'évolution de la DMO

	<b>Hanche totale</b>		<b>Col fémoral</b>		<b>Rachis lombaire</b>	
	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>GvH</b>	0,59	0,0034	0,67	0,0895	0,58	0,0613
<b>-GVH aiguë</b>	0,47	0,0059	0,29	0,0993	0,24	0,0727
<b>-GVH chronique</b>	0,43	0,0070	0,38	0,0955	0,44	0,0664
<b>CTC :</b>						
<b>-CTC entre V0 et V1</b>	<b>0,03</b>	<b>0,0120</b>	<b>0,02</b>	<b>0,1029</b>	<b>0,004</b>	<b>0,1005</b>
<b>-durée de la CTC&gt;3mois</b>	0,30	0,0166	0,08	0,1017	<b>0,04</b>	<b>0,0913</b>
<b>CTC inhalée</b>	0,63	0,0027	0,26	0,0979	0,63	0,0624
<b>Durée ciclosporine &gt;6mois</b>	0,89	0,0016	0,46	0,1046	0,67	0,0862

CTC : Corticothérapie.

Dans un modèle de régression linéaire multivariée incluant les facteurs dont  $p<0,10$ , nous avons observé une perte osseuse densitométrique significative du fait de la

corticothérapie au col fémoral ( $p=0,02$ ,  $R^2=0,20$ ) et à la hanche totale ( $p=0,03$ ,  $R^2=0,089$ ).  
 14,4% de la perte osseuse densitométrique au rachis lombaire était liée à la corticothérapie ( $p=0,03$ ) et une corticothérapie supérieure à 3 mois ( $p=0,95$ ).

## B. Entre V1 et V2

Compte tenu de l'absence d'évolution de la DMO au col fémoral et à la hanche totale, nous n'avons évalué les facteurs que sur le rachis lombaire.

Sur ce dernier, on observait un impact de la GvH chronique ( $R^2=0,163$ ,  $p=0,04$ ) sur la croissance de la DMO, via une analyse de la variance. Cependant, en analyse multivariée, elle n'était pas associée au gain densitométrique ( $p=0,06$ ).

Tableau 9. Facteurs prédictifs et associés à l'évolution de la DMO au rachis lombaire

<u>Facteurs prédictifs</u>		
	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Motif de la greffe</b>	0,15	0,1605
<b>Statut hématologique pré-greffe</b>	0,36	0,1545
<b>Conditionnement myéloablatif</b>	0,05	0,1650
<b>TBI</b>	0,71	0,1459
<b>25-OH Vitamine D à V0</b>	0,96	0,1412
<b>CTC entre V0 et V1</b>	0,18	0,1527
<u>Facteurs associés</u>		
<b>GvH</b>	0,59	0,1461
<b>-GvH aiguë</b>	0,94	0,1449
<b>-GvH chronique</b>	<b>0,04</b>	<b>0,1625</b>
<b>Corticothérapie</b>	0,16	0,1528
<b>-Durée de la CTC &gt; 3mois</b>	0,34	0,1555
<b>-CTC effective à V2</b>	0,30	0,1493
<b>CTC inhalée</b>	0,18	0,1547



## DISCUSSION

### I. Confrontation des résultats aux données de la littérature

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont évalué l'impact clinique et densitométrique de l'allogreffe de CSH sur l'os, l'évolution de la DMO chez ces patients, le taux de fracture ou d'ostéonécrose au cours du suivi, ainsi que l'impact des traitements anti-ostéoporotique.

#### A. Evolution de la DMO

Dans notre étude, entre V0 et V1, nous avons remarqué une perte osseuse significative. En effet, la DMO baissait de -5,6% à la hanche totale, de -5,3% au col fémoral, et de -3,5% au rachis lombaire ( $p < 0,0001$ ). Entre V1 et V2, la seule évolution significative se situait au rachis lombaire avec un gain osseux significatif de +3,2% ( $p < 0,0001$ ), permettant de retrouver l'état densitométrique initial.

Le profil d'évolution était comparable à ceux retrouvés dans la littérature.

Stern et al.(36) ont observé sur un total de 104 patients, en réalisant une évaluation densitométrique à 3 mois et à 12 mois après allogreffe, une perte de la DMO à la hanche totale de  $-0,035\text{g/cm}^2$  ( $p=0,0007$ ) chez les femmes et de  $-0,04\text{g/cm}^2$  ( $p < 0,0001$ ) chez les hommes soit une baisse d'environ de 2,5% de la DMO, sans évolution significative au poignet et au rachis lombaire.

Buchs et al.(24) ont, quant à eux, observé, entre l'évaluation pré-greffe et à 6 mois, une décroissance significative ( $p=0,0001$ ) de la DMO au col fémoral ( $-4,1 \pm 0,7\%$ ) et au

corps entier ( $-1,5 \pm 0,4\%$ ), mais non significative au rachis lombaire. A 12 mois, seul le col fémoral avait une DMO significativement faible comparativement à la DMO pré-greffe ( $p=0,0001$ ).

Anandi et al.(37) ont réalisé une étude étalée sur 20 ans, sur 148 patients. La perte osseuse était plus importante sur les 3 à 5 premières années, avant de se stabiliser entre la cinquième et la neuvième année. Elle s'accroissait progressivement entre les dixième et quinzième années.

Finalement, Baumgartner et al.(35) ont suivi des patients tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 12 mois. La DMO était basse la première année, se stabilisait pendant 5 ans, puis augmentait entre les sixième et dixième années.

Dans toutes les études, la perte osseuse était plus importante au col fémoral(23,24,37) et la croissance de la DMO débutait d'abord au rachis lombaire puis au col fémoral(37), ce qui concorde avec notre étude et pourrait expliquer l'absence de récupération densitométrique significative à la hanche à 3 ans de suivi.

## **B. Statut osseux pré et post-allogreffe**

Dans notre étude, on observe une fragilité osseuse, prédominante au col fémoral, chez les patients candidats à une allogreffe ainsi qu'à 6 mois et 3 ans au cours du suivi post-greffe, avec respectivement 17%, 22% et 17,5% de patients ostéoporotiques et 49%, 50,8% et 52,2% de patients ostéopéniques.

Dans la littérature, nous retrouvons une fragilité osseuse moindre.

En effet, dans l'étude de Schulte et al.(23), en pré-greffe, il avait été observé une ostéoporose chez 4% des patients, tandis que l'ostéopénie était présente chez 24% des patients. Au cours du suivi, après un an, le taux de patients ostéoporotique était stable

(5%), mais celui des patients ostéopéniques atteignait 44%. Après 2 ans, ils rapportaient 9% de patients ostéoporotique et 40% d'ostéopéniques. Cependant les patients étaient plus jeunes avec un âge moyen de  $37 \pm 10$  ans.

Yao et al.(21), de leur côté, observaient, en pré-greffe, une ostéoporose au rachis chez 4% des patients et au fémur chez 3% d'entre eux. Concernant l'ostéopénie, elle est retrouvée dans 17% des cas au rachis et 20% au fémur. Lors de la réévaluation à J100, une perte osseuse significative ( $p < 0,0001$ ) était mentionnée et prédominait au fémur. Les taux d'ostéoporose demeuraient stables (au rachis chez 5% des patients et au fémur chez 6%), mais ceux d'ostéopénie augmentaient (au rachis chez 26% des patients et au fémur chez 28%).

Baumgartner et al.(35), ont quant à eux observé, au cours du suivi, des résultats plus proches des nôtres sur 652 patients avec une ostéopénie chez 36% des patients et une ostéoporose chez 13,8% des patients.

### **C. Fractures incidentes**

Notre étude retrouvait 4% de fractures incidentes à V1 et 5,7% à V2, ce qui concorde avec la littérature, où il est rapporté 3,37% de fractures sur 148 patients dans l'étude d'Anandi et al.(37), 4,9% sur 652 patients pour Baumgartner et al.(35) ou 5% de fractures chez les patients allogreffés de Pundole et al.(20). Seuls Stern et al.(36) retrouvaient un taux de fractures plus élevé, avec 10,6% de fractures entre 4,5 et 36 mois sur 105 patients.

### **D. Facteurs influençant la perte osseuse**

Nous avons identifié l'impact de certains facteurs sur la perte osseuse.

La corticothérapie est un facteur connu que nous avons également retrouvé dans notre étude avec une perte osseuse densitométrique au col fémoral ( $p=0,02$ ,  $R^2=0,20$ ), à la hanche totale ( $p=0,03$ ,  $R^2=0,089$ ) et au rachis lombaire ( $p=0,03$ ,  $R^2=0,144$ ). Parmi les autres facteurs étudiés, nous avons retrouvé une corrélation négative de l'évolution de la DMO avec une maladie hématologique évolutive en pré-greffe ( $p=0,04$  à la hanche totale) et une greffe de type moelle osseuse ( $p=0,01$  à la hanche totale).

Dans la littérature, la corticothérapie a également été identifiée comme facteur impactant la baisse de la DMO(21,35).

D'autres facteurs ont été décrits comme associés à une perte osseuse. En effet, Schulte et al.(23) décrivaient une perte osseuse plus importante au rachis lombaire et au col fémoral chez les patients bénéficiant d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ( $p=0,02$ ). Yao et al.(21) retrouvaient un impact de la GvH aiguë ( $p=0,04$ ) sur la décroissance de la DMO au rachis lombaire.

De même, chez Baumgartner et al.(35), les résultats d'une analyse multivariée montraient que la carence en vitamine D durant le suivi ( $p=0,001$ ), l'hyperthyroïdie pré-greffe ( $p=0,027$ ), les années cumulées d'immunosuppresseurs stéroïdien ( $p=0,013$ ) ou non stéroïdien ( $p=0,004$ ), la GvH aiguë ( $p=0,004$ ) étaient pourvoyeurs d'une baisse de la DMO. A l'inverse, un  $IMC > 30 \text{kg/m}^2$  semblait être un facteur protecteur ( $p=0,041$ ).

Finalement, Anandi et al.(37) ont observé un gain plus important de la DMO chez les jeunes patients et ceux dotés d'un bon IMC en pré-greffe ( $p < 0,01$ ). Toutefois, une durée prolongée des traitements immunosuppresseurs (ciclosporine) était associée à une perte de la DMO à la hanche totale et au col fémoral ( $p < 0,005$ ).

## **E. Traitement anti-ostéoporotique**

Concernant les traitements anti-ostéoporotiques, nous n'avons pu évaluer que les patients traités entre V1 et V2, compte tenu du faible effectif de patients traités entre V0 et V1. En effet, un traitement anti-ostéoporotique avait été instauré chez 8 (7,5%), 53 (21,5%) et 38 (16,7%) patients à V0, V1 et V2. L'alendronate était le traitement de choix dans 49,5% des cas. La DMO demeurait stable chez les patients traités par un anti-ostéoporotique entre V1 et V2 à la hanche totale ( $p=0,91$ ), au col fémoral ( $p=0,45$ ) et au rachis lombaire ( $p=0,77$ ).

Pour les traitements oraux, nous n'avons pas trouvé d'étude concernant l'alendronate.

Tauchmanova et al.(38) ont réalisé une étude randomisée sur 68 patients avec un traitement par risédronate 5mg/j per os pendant 12 mois. Leur étude retrouvait une augmentation de la DMO au rachis lombaire, rattrapant la DMO initiale, sans évolution au col fémoral.

Plusieurs traitements intraveineux (IV) ont été évalués dans la littérature avec divers protocoles.

L'ibandronate IV à 3mg, instauré de façon trimestrielle, chez 78 patients, à partir de 45 jours post-greffe, permettait de diminuer la perte osseuse au rachis lombaire, mais demeurait sans impact sur la hanche, à 6 mois et 12 mois de réévaluation(39).

Le pamidronate à 90mg a également été évalué dans le cadre d'une étude randomisée durant 24 mois sur 116 patients(40). Une première dose était débutée une semaine avant la greffe puis poursuivie de façon mensuelle pendant 12 mois. La perte osseuse était ralentie mais pas empêchée, et l'effet était plus important à la hanche totale et au col fémoral. Il n'y avait plus de bénéfice du traitement à l'arrêt de celui-ci.

L'acide zolédronique à 4mg IV a été évalué dans le cadre de plusieurs études avec des schémas différents.

Tauchmanova et al. (41) ont réalisé une étude sur 32 patients. Chez quinze patients présentant une ostéoporose ou l'apparition d'une ostéopénie à la réévaluation post-greffe (en moyenne 12,2 mois) un traitement par acide zolédronique à 4mg tous les 28 jours pendant 3 mois avait été instauré. En un an de suivi, au sein de la population globale, il avait été rapporté une perte osseuse de 3,42% au rachis lombaire et 3,8% au col fémoral. Chez les patients traités, il avait été retrouvé un gain osseux de 9,8% ( $p < 0,001$ ) au rachis lombaire et 6,47% ( $p < 0,005$ ) au col fémoral.

De même, D'Souza et al. (42) ont traité 12 patients, dont 9 durant la première année post-greffe, par une dose unique d'acide zolédronique à 4mg. Une évaluation densitométrique était réalisée 3 mois après le traitement. Ils ont rapporté un gain densitométrique de 3,3% à la hanche totale et de 1,4% au col fémoral, mais une perte de 2,8% au rachis lombaire.

Chae et al. (43) ont évalué 53 patients, dont 18 traités par acide zolédronique à 4mg, 2mois après l'allogreffe puis tous les 3 mois pendant 2 ans. Il semblait exister un effet préventif de la perte osseuse au col fémoral et au rachis lombaire chez les patients traités ( $p = 0,012$ ).

La mise en place de l'acide zolédronique en pré-greffe et en traitement préventif de la perte osseuse a été évaluée dans deux études de phase II.

Hari et al.(44) ont traité les patients ostéopéniques en pré-greffe avec la mise en place du traitement 28 jours avant la greffe puis à 3 et à 6 mois au décours. Sur 61 patients dont 32 recevant l'acide zolédronique à 4mg, il a été observé un gain osseux significatif au col fémoral ( $p = 0,04$ ) et au rachis lombaire ( $p < 0,01$ ).

Chez Grigg et al.(45), tous les patients ont reçu un traitement par acide zolédronique à 4mg, une semaine avant le conditionnement de l'allogreffe, puis ont été évalués à 3, 6, 9 et 12 mois. Une deuxième injection était effectuée s'il existait une diminution de la DMO  $\geq 5\%$  de la valeur initiale, une corticothérapie  $\geq 1\text{mg/kg/j}$  pendant 2 semaines ou  $\geq 10\text{mg/j}$  pendant 6 semaines. 60% des patients ont reçu au moins une nouvelle dose entre 3 et 12 mois, en respectant un intervalle d'au moins 3 mois depuis la dernière dose d'acide zolédronique. Ainsi, le traitement prévenait la perte osseuse à 3 mois au col fémoral, mais si une corticothérapie était mise en place ou s'il existait une GvH chronique, la perte osseuse persistait à tous les sites.

## **F. Ostéonécrose**

Dans notre étude, durant le suivi, nous avons retrouvé une ostéonécrose chez 14 patients (5,4%), avec une atteinte prédominante au niveau de la hanche.

Dans la littérature, cette complication survient chez 4 à 19% des patients allogreffés, avec une incidence cumulée de 3 à 10% dans les 5 premières années et un délai d'apparition moyen de 2 ans(23,36,46).

## **II. Forces et limites de l'étude**

### **A. Forces de l'étude**

La principale force de notre étude est son caractère prospectif. Elle comprend un suivi standardisé d'un grand nombre de patients, permettant une comparaison intra et inter individuelle.

De plus, parmi nos patients bénéficiant d'un traitement anti-ostéoporotique, une grande partie recevait de l'alendronate. Notre étude est la première à inclure des patients allogreffés traités par alendronate.

### **B. Limites de l'étude**

Le biais de recrutement est notre principale faiblesse. En effet, nous n'avons inclus les patients que s'ils avaient bénéficié d'au moins 2 évaluations rhumatologiques, ce qui n'est pas représentatif de toute la population des allogreffés.

De plus, le caractère monocentrique de l'étude accentue ce biais de recrutement, ce qui nous empêche d'extrapoler nos résultats à toute la population des allogreffés.

Nous n'avons pas pu évaluer l'impact de la décroissance de la DMO sur l'apparition des fractures, compte tenu du faible nombre de fractures incidentes.

Enfin, dans notre étude, nous avons plus de patients évalués lors d'une première évaluation à V1, du fait d'un court délai entre la décision d'une allogreffe de CSH et celle-ci. Ainsi, peu sont évalués en pré-greffe.



### **III. Perspectives**

Afin d'améliorer le suivi pré-greffe des patients, compte tenu du nombre croissant de patients allogreffés, l'inclusion d'une ostéodensitométrie systématique dans l'évaluation pré-greffe pourrait être discutée. Ceci permettrait de pallier le retard de prise en charge des patients s'expliquant par un délai court entre la décision de la réalisation d'une allogreffe et la difficulté d'obtenir une évaluation rhumatologique pour tous ces patients dans ce délai.

Dans le cadre du suivi, le dosage de la 25-OH-vitamine D avec une supplémentation systématique pourrait également être proposée compte tenu du nombre important de carence vitaminique.

Des études complémentaires sur une population plus large afin d'évaluer l'impact des traitements anti-ostéoporotiques sur l'évolution de la perte osseuse ou comparant l'intérêt d'un traitement anti-ostéoporotique IV plutôt qu'un traitement oral pourraient être réalisées avec une évaluation comparant les périodes en pré et post-allogreffe de CSH.

## CONCLUSION

Notre étude retrouve une augmentation de la fragilité osseuse chez les patients candidats à l'allogreffe. Celle-ci est majorée au décours de l'allogreffe avec une perte osseuse au col fémoral, à la hanche totale et au rachis lombaire entre l'évaluation pré-greffe et à 6 mois en post-greffe. Il existe un gain densitométrique au rachis lombaire entre 6 mois et 3 ans, mais les valeurs basses de la DMO persistent à la hanche à 3 ans après allogreffe probablement du fait d'une récupération plus lente à ce niveau.

Outre la corticothérapie, certains facteurs ont un impact sur la perte osseuse, comme le caractère évolutif de la pathologie hématologique en pré-greffe ou une greffe de moelle osseuse.

Cependant, il est rassurant de se rendre compte que le taux de fractures incidentes au cours du suivi reste faible, avec 4% de fractures incidentes à 6 mois et 5,7% à 3 ans.

L'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique ne semble pas permettre d'éviter cette perte osseuse entre 6 mois et 3 ans. Mais des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces traitements sur un plus grand nombre de patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991;90(1):107-10.
2. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet.* 2002;359(9321):1929-36.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
4. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46-56.
5. Coman T, Karlin L. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. In: *HÉMATOLOGIE ONCOHÉMATOLOGIE.* 2ème édition. Elsevier Masson; 2011. p. 368.
6. de Fontbrune FS, Cavalieri D, Leclerc M, Beckerich F, Maury S, de Latour RP, et al. Immunothérapie et greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. *Bull Cancer (Paris).* 2016;103:S164-74.
7. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491-6.
8. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, et al.

- [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1959;4(3):226-38.
9. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>
  10. Filipovich AH. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):251-7.
  11. Paccou J, Merlusca L, Henry-Desailly I, Parcelier A, Gruson B, Royer B, et al. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(2):481-6.
  12. Cabanillas ME, Lu H, Fang S, Du XL. Elderly patients with non-Hodgkin lymphoma who receive chemotherapy are at higher risk for osteoporosis and fractures. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(8):1514-21.
  13. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, Boyett JM, Lustig RH, Rivera GK, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. 2001;15(5):728-34.
  14. Rohani F, Arjmandi Rafsanjani K, Bahoush G, Sabzehparvar M, Ahmadi M. Bone Mineral Density in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(2).
  15. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui C-H, Ehrhardt MJ, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute

- lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e306-16.
16. Fleishman SB, Khan H, Homel P, Suhail MF, Strebel-Amrhein R, Mohammad F, et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(34):5054-60.
  17. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26(8):1729-39.
  18. Gandhi MK, Lekamwasam S, Inman I, Kaptoge S, Sizer L, Love S, et al. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation: long-term follow-up of a prospective study. *Br J Haematol.* 2003;121(3):462-8.
  19. Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1999;14(3):342-50.
  20. Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased Incidence of Fractures in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1364-70.
  21. Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, McCarthy PL, et al. Accelerated bone mineral density loss occurs with similar incidence and severity, but with different risk factors, after autologous versus allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2010;16(8):1130-7.
  22. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation.

- Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2003;14(8):617-30.
23. Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(4):344-53.
24. Buchs N, Helg C, Collao C, Chapuis B, Slosman D, Bonjour JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2001;12(10):880-6.
25. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Rev Rhum*. 2014;81(5):385-94.
26. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;66(8):699-708.
27. Kendler DL, Body JJ, Brandi ML, Broady R, Cannata-Andia J, Cannata-Ortiz MJ, et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2018;29(12):2597-610.
28. Epstein S. Post-transplantation bone disease: The role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res*. 1996;11(1):1-7.
29. Hui SK, Khalil A, Zhang Y, Coghill K, Le C, Dusenbery K, et al. Longitudinal

- assessment of bone loss from diagnostic CT scans in gynecologic cancer patients treated with chemotherapy and radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):353.e1-353.e7.
30. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation-a systematic review. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(4):506-13.
31. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(3):337-41.
32. Roodman G. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;32(2):290-2.
33. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, et al. [Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991;58(2):99-103.
34. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2018;85(5):428-40.
35. Baumgartner A, Moesch M, Zumsteg M, Struja T, Bernet S, Medinger M, et al. Predictors of impaired bone health in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(10):1651-61
36. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G, et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2001;7(5):257-64.

37. Anandi P, Jain NA, Tian X, Wu CO, Pophali PA, Koklanaris E, et al. Factors influencing the late phase of recovery after bone mineral density loss in allogeneic stem cell transplantation survivors. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(8):1101-6.
38. Tauchmanová L, Selleri C, Esposito M, Di Somma C, Orio F, Bifulco G, et al. Beneficial treatment with risedronate in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Osteoporos Int.* 2003;14(12):1013-9.
39. Lu H, Champlin RE, Popat U, Pundole X, Escalante CP, Wang X, et al. Ibandronate for the prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation for hematologic malignancies: a randomized-controlled trial. *BoneKEy Rep.* 2016;5:843.
40. Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, Schwarzer AP, Szer J, Bradstock K, et al. Pamidronate Reduces Bone Loss after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3835-43.
41. Tauchmanová L, Ricci P, Serio B, Lombardi G, Colao A, Rotoli B, et al. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):627-34.
42. D'Souza AB, Grigg AP, Szer J, Ebeling PR. Zoledronic acid prevents bone loss after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J.* 2006;36(9):600-3.
43. Chae YS, Kim JG, Moon JH, Kim SN, Lee SJ, Kim YJ, et al. Pilot study on the use of zoledronic acid to prevent bone loss in allo-SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(1):35-41.
44. Hari P, DeFor TE, Vesole DH, Bredeson CN, Burns LJ. Intermittent Zoledronic Acid Prevents Bone Loss in Adults after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.



Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(9):1361-7.

45. Grigg A, Butcher B, Khodr B, Bajel A, Hertzberg M, Patil S, et al. An individualised risk-adapted protocol of pre- and post transplant zoledronic acid reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation: results of a phase II prospective trial. Bone Marrow Transplant. 2017;52(9):1288-93.
46. McClune B, Majhail NS, Flowers MED. Bone loss and avascular necrosis of bone after hematopoietic cell transplantation. Semin Hematol. 2012;49(1):59-65.
47. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15(6):825-8.
48. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique(25)

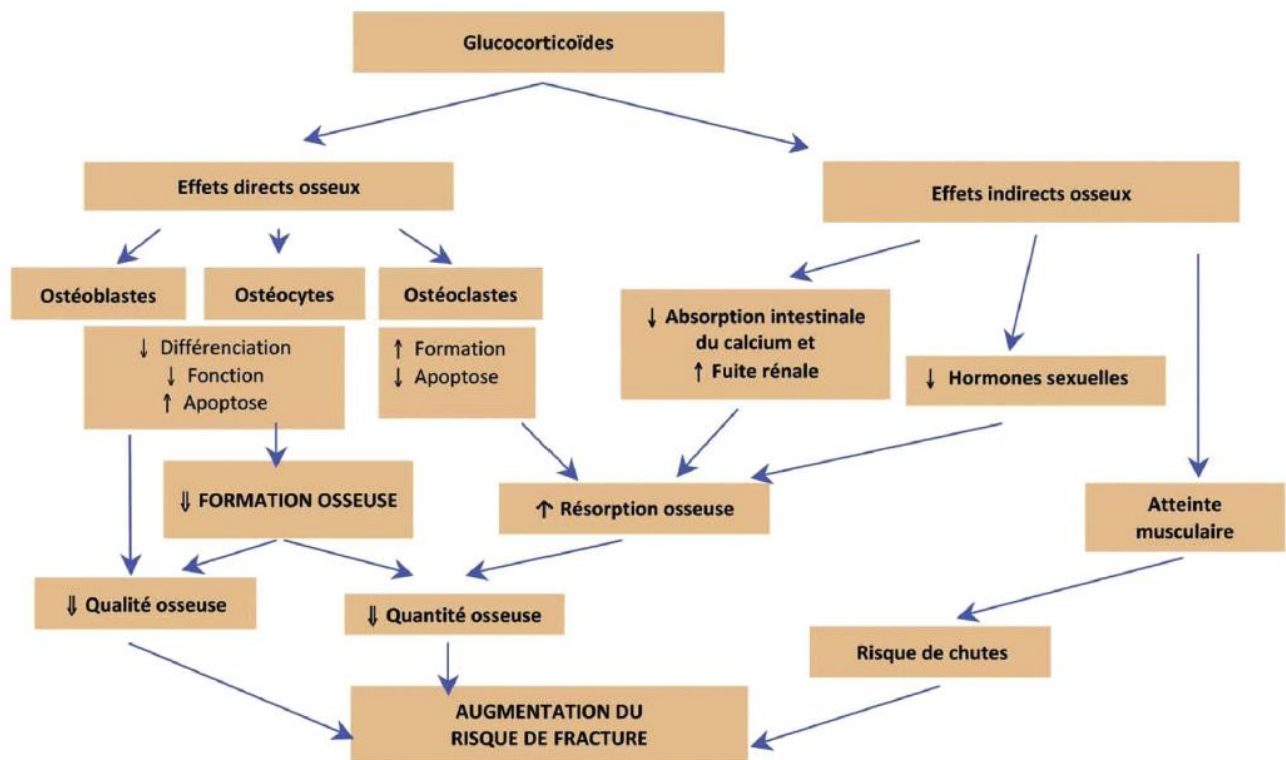


Fig. 1. Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique.

ANNEXE 2 : Classification de la GvH aiguë (Glucksberg)(47)

Tableau 1. Stade de sévérité de la GvH aiguë par organe

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Eruption maculopapuleuse touchant moins de 25% de la surface corporelle	Bilirubine 2-3mg/dL (34-50µm/L)	Diarrhée >500mL/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GvH dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Eruption maculopapuleuse touchant 25% à 50% de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6mg/dL (51-102µm/L)	Diarrhée >1000mL/j
3	Eruption maculopapuleuse touchant plus de 50% de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15mg/dL (103-255µm/L)	Diarrhée >1500mL/j
4	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15mg/dL (>255µm/L)	Diarrhée >1500mL/j + douleurs abdominales ± iléus

Tableau 2. Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) aiguë

Grade	Atteinte par organe
I	Peau : 1 à 2
II	Peau : 1 à 3 Intestin et/ou foie : A Altération modérée de l'état général
III	Peau : 2 à 3 Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général
IV	Peau : 2 à 4 Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général

**ANNEXE 3. Score de GvH chronique selon les critères du National Institute of Health (NIH) 2014(48)**

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>KPS/ECOG :</b> Score : <input type="text"/>	Asymptomatique. Activité normale (ECOG 0/ KPS 100%)	Symptomatique lors d'effort (ECOG 1/KPS 80-90%)	Symptomatique Alitement<50% (ECOG 2/KPS 60-70%)	Symptomatique Non ambulatoire. Alitement>50% (ECOG 3-4 KPS<60%)
<b>Cutanée/ surface corporelle (SC)</b> Score : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Pas de lésion <input type="checkbox"/> 1-18% de SC <input type="checkbox"/> 19-50% de SC <input type="checkbox"/> > 50% de SC			
<b>Lésions cutanées à prendre en compte :</b>				
<input type="checkbox"/> Erythème/rash maculopapuleux <input type="checkbox"/> Lichen plan <input type="checkbox"/> Sclérose <input type="checkbox"/> Lésion papulosquameuse ou ichtyosique <input type="checkbox"/> Kératose pileaire				
Score de Rodnan : <input type="text"/> /51				
<b>Sclérose cutanée</b> Score : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Pas de sclérose		<input type="checkbox"/> Sclérose superficielle	<input type="checkbox"/> Sclérose profonde <input type="checkbox"/> Rigide <input type="checkbox"/> Limitation articulaire <input type="checkbox"/> ulcération
<b>Autres lésions cutanées (non prise en compte par le score cutané SC)</b>				
<input type="checkbox"/> Hyperpigmentation <input type="checkbox"/> Hypopigmentation <input type="checkbox"/> Poikilidermie <input type="checkbox"/> Prurit généralisé ou sévère <input type="checkbox"/> Alopécie <input type="checkbox"/> Lésion unguéale <input type="checkbox"/> Autre lésion cutanée non liée à la GVH (spécifier) : _____				

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<p><b>Endobuccale</b></p> <p>Score :</p> <p>Présence d'un Lichen plan</p> <p><input type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p><input type="checkbox"/> Autre lésion cutanée non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de lésion</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> atteinte légère sans retentissement</p>	<p><input type="checkbox"/> atteinte modérée avec <b>limitation partielle</b> De l'alimentation</p>	<p><input type="checkbox"/> Atteinte sévère avec <b>retentissement majeur</b> sur l'alimentation</p>
<p><b>Oculaire</b></p> <p>Score :</p> <p>Kératoconjonctivite sèche (KCS) objectivée par l'ophtalmo :</p> <p><input type="checkbox"/> OUI</p> <p><input type="checkbox"/> NON</p> <p><input type="checkbox"/> Non Réalisé</p> <p><input type="checkbox"/> Autre lésion ophtalmo non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptôme</p>	<p><input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire légère sans <b>retentissement</b> sur les activités quotidiennes (larmes artificielle <math>\leq 3/j</math>)</p>	<p><input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire modérée avec <b>retentissement partiel</b> sur les activités quotidiennes (larmes artificielle <math>&gt; 3/j</math> ou bouchons lacrymaux) <b>sans</b> baisse de l'acuité visuelle liée à une KCS</p>	<p><input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire sévère avec <b>retentissement majeur</b> sur les activités quotidiennes ou <b>baisse de l'acuité visuelle</b> liée à une KCS.</p>

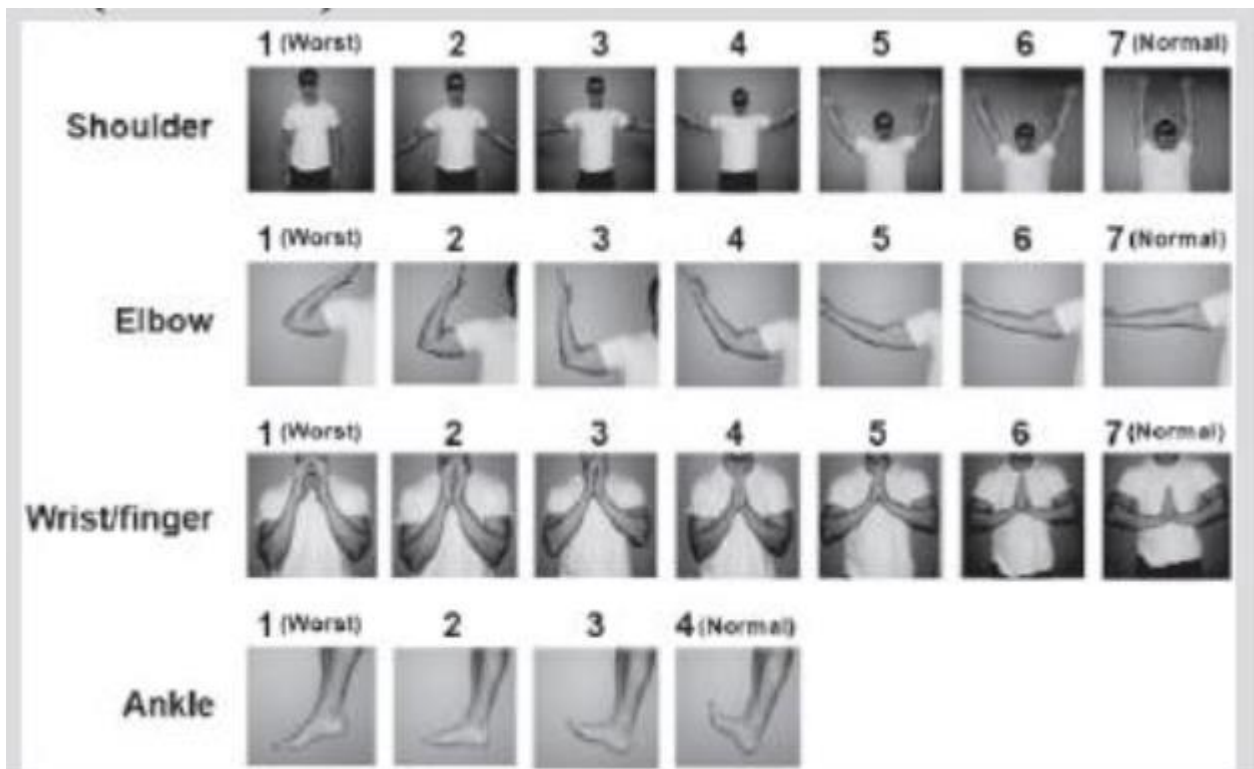
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<p><b>Atteinte digestive :</b> Symptômes digestifs à prendre en compte :</p> <p><input type="checkbox"/> Spasme œsophagien  <input type="checkbox"/> Dysphagie  <input type="checkbox"/> Nausée  <input type="checkbox"/> Anorexie  <input type="checkbox"/> Vomissement  <input type="checkbox"/> Diarrhée  <input type="checkbox"/> Perte de poids &gt;5%  <input type="checkbox"/> Fausse route  <input type="checkbox"/> Autre symptôme digestif non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptôme</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptôme présent sans perte de poids significative (&lt;5% du poids de référence)</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids légère à modérée (5-15%) OU diarrhée modérée sans retentissement sur les activités quotidiennes</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes associés à une perte de poids significative &gt;15%, nécessitant une assistance nutritionnelle OU dilatation œsophagienne OU diarrhée sévère invalidante</p>
<p><b>Atteinte Hépatique :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale normale et ALAT ou Phos Alc &lt;3N</p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine Totale normale avec ALAT &gt; 3-5N ou Phos Alc &gt;3N</p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale augmentée mais &lt; 30mg/l ou ALAT &gt;5N</p>	<p><input type="checkbox"/> Bilirubine totale &gt;30mg/l</p>
<p><b>Atteinte pulmonaire</b></p> <p><u>Score symptôme :</u></p> <p><u>Score VEMS :</u></p> <p><input type="checkbox"/> EFR non réalisé  <input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptôme</p> <p><input type="checkbox"/> VEMS&gt;80%</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes légers (dyspnée d'effort après avoir monté un étage)</p> <p><input type="checkbox"/> VEMS 60-79%</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes modérés (dyspnée d'effort après marche sur terrain plat)</p> <p><input type="checkbox"/> VEMS 40-59%</p>	<p><input type="checkbox"/> Symptômes sévères (dyspnée de repos)</p> <p><input type="checkbox"/> &lt;39%</p>

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<p><b>Atteinte musculo-Squelettique</b></p> <p>Score d'amplitude articulaire Photographique (voir Annexe 1)</p> <p>Epaule (1-7) : Coude (1-7) : Poignet (1-7) : Cheville (1-4) :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptôme</p>	<p><input type="checkbox"/> Tension musculaire modérée des bras ou des jambes, amplitude articulaire normale ou légèrement diminuée sans retentissement sur les activités quotidiennes</p>	<p><input type="checkbox"/> Tension musculaire des bras ou des jambes ou contracture articulaire, fasciite, diminution modérée des amplitudes articulaires avec retentissement modéré sur les activités quotidiennes</p>	<p><input type="checkbox"/> Contracture avec limitation significative des amplitudes articulaires et limitation des activités quotidiennes (habillage...)</p>
<p><b>Atteinte génitale</b> (voir Annexe 2)</p> <p><input type="checkbox"/> Non examinée</p> <p>Activité sexuelle</p> <p><input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p><input type="checkbox"/> Autre atteinte non liée à la GVH (spécifier) : _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de symptômes</p>	<p><input type="checkbox"/> Signe léger</p>	<p><input type="checkbox"/> Signe modéré, examen gynécologique inconfortable</p>	<p><input type="checkbox"/> Signes sévères</p>
<p><b>Appréciation globale de la sévérité de la GVH</b> (opinion de l'examineur)</p>	<p><input type="checkbox"/> Pas de GVH</p>	<p><input type="checkbox"/> Légère</p>	<p><input type="checkbox"/> Modérée</p>	<p><input type="checkbox"/> Sévère</p>

Autres manifestations reliées à une GVH chronique, évaluation en fonction de l'impact fonctionnel (Pas de symptôme 0, légère 1, modérée 2, sévère 3)

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ascite : ____                   | <input type="checkbox"/> Sd Myasthénique : ____                             |  |
| <input type="checkbox"/> épanchement péricardique : ____ | <input type="checkbox"/> Neuropathie périphérique : ____                    | <input type="checkbox"/> Eosinophilie > 500/mm <sup>3</sup> : ____   |
| <input type="checkbox"/> épanchement pleural : ____      | <input type="checkbox"/> Polymyosite : ____                                 | <input type="checkbox"/> Plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup> : ____ |
| <input type="checkbox"/> Sd néphrotique : ____           | <input type="checkbox"/> Perte de poids > 5% sans atteinte digestive : ____ | <input type="checkbox"/> Autre (spécifier) : ____                    |

Evaluation de l'amplitude articulaire





Evaluation de l'appareil génital.

	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3	SCORE 4
Appareil génital <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Activité sexuelle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Pas de signe	<input type="checkbox"/> Signe léger	<input type="checkbox"/> Signe modéré, examen gynécologique inconfortable	<input type="checkbox"/> Signes sévères
Lésions génitales à prendre en compte : <input type="checkbox"/> Lichen plan <input type="checkbox"/> Lichen scléreux <input type="checkbox"/> Rétrécissement vaginal <input type="checkbox"/> Atrophie clitoridienne ou labiale <input type="checkbox"/> Erosion <input type="checkbox"/> Fissure <input type="checkbox"/> Ulcère <input type="checkbox"/> Phimosis <input type="checkbox"/> Sténose/rétrécissement urétral				
<input type="checkbox"/> Anomalies présentes mais NON reliées à l'évolution d'une GVH (spécifier la cause) _____ <input type="checkbox"/> Anomalies liées à l'évolution d'une GVH avec cause intercurrente (spécifier) : _____				

Score de sévérité de l'appareil génital féminin :

1. Léger : érythème vulvaire, lichen plan, vulvaire ou lichen scléreux vulvaire
2. Modéré : érosion inflammatoire de la muqueuse vulvaire, fissures
3. Sévère : fusion labiale, atrophie clitoridienne, adhésion fibreuse vaginale, bande fibreuse circonférentielle vaginale, synéchie, lésion scléreuse, sténose vaginale

Score de sévérité de l'appareil génital masculin :

1. Légère : lichen plan
2. Modéré : érythème, lichen scléreux
3. Sévère : phimosis, sténose urétrale

**AUTEUR : Nom :** LEGUY

**Prénom :** Diane

**Date de Soutenance :** 16 Octobre 2019

**Titre de la Thèse :** Evolution de la densité minérale osseuse chez les allogreffés

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** Rhumatologie

**DES + spécialité :** Rhumatologie

**Mots-clés :** ostéoporose - densitométrie osseuse – fracture – allogreffe – cellules souches hématopoïétiques.

**Résumé :**

**Contexte :** L'ostéoporose est une complication après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, responsable de la survenue de fractures. Notre objectif était d'évaluer l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO), à 6 mois puis à 3 ans de l'allogreffe et de rechercher les facteurs influençant la perte osseuse.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude prospective, monocentrique, chez les patients allogreffés entre 2005 et 2016, avec une évaluation systématisée clinique, biologique, radiologique et densitométrique en pré-greffe (V0), à 6 mois (V1) et à 3 ans (V2) de l'allogreffe. Nous avons exclu les myélomes multiples.

**Résultats :** Sur les 258 patients étudiés, dont 55,8% d'hommes, allogreffés principalement pour une leucémie aiguë myéloïde (39,5%), nous avons retrouvé à V0, V1 et V2, respectivement 17%, 22,8% et 17,5% d'ostéoporose avec une atteinte prédominante au col fémoral. Un traitement anti-ostéoporotique a été instauré chez 8 (7,5%), 53 (21,5%) et 38 (16,7%) patients à V0, V1 et V2. Dans la cohorte globale, entre V0 et V1, la DMO baissait de façon significative aux 3 sites ( $p < 0,0001$ ). Entre V1 et V2, on observait un gain significatif uniquement au rachis lombaire ( $p < 0,0001$ ). La DMO demeurait stable chez les patients traités par un anti-ostéoporotique entre V1 et V2. Nous avons ensuite noté 4% de fractures incidentes à V1 et 5,7% à V2. Outre la corticothérapie, les facteurs influençant l'évolution de la DMO étaient une maladie hématologique évolutive en pré-greffe ( $p = 0,04$  à la hanche totale) et une greffe de type moelle osseuse ( $p = 0,01$  à la hanche totale).

**Conclusion :** Notre étude démontre une augmentation de la fragilité osseuse chez les patients candidats à l'allogreffe. Celle-ci est majorée au décours de l'allogreffe avec la persistance de valeurs basses de la DMO à la hanche 3 ans post-greffe. L'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique ne semble pas permettre d'éviter cette perte osseuse.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Bernard CORTET

**Assesseurs :** Pr Ibrahim YAKOUB-AGHA, Pr Julien PACCOU, Dr Leonardo MAGRO, Dr Isabelle GEROT-LEGROUX