

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs métaboliques associés à une surcharge martiale un an après
allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans une cohorte
monocentrique de 114 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2021 à 16 heures
Au Pôle Recherche
Par Mélissa BOURGEAU

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHEM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Monsieur le Professeur Olivier ERNST

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Stéphanie ESPIARD

AVERTISSEMENT

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

ABREVIATIONS

ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CGR	Concentré de globules rouges
CRP	Protéine C réactive
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DT2	Diabète de type 2
EPO	Érythropoïétine
GAT	Graisse abdominale totale
GB	Globules blancs
GGT	Gamma GT
GIA	Graisse intra-abdominale
GR	Globules rouges
GVL	Effet du greffon contre la leucémie
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDJ	Hôpital de jour
HDL	High-density lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie provoquée orale
HSCT	Greffe de moelle osseuse
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
LAL	Leucémie aiguë lymphoïde
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LDL	Low-density lipoprotein
LNH	Lymphome non Hodgkinien
MG	Masse grasse
MLM	Myélome multiple
MM	Masse maigre
MO	Moelle osseuse
PAL	Phosphatases alcalines
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
SHF	Surcharge hépatique en fer
SM	Syndrome métabolique
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMP	Syndrome myéloprolifératif
TBI	Total Body irradiation ou irradiation « corps-entier »

TABLE DES MATIERES

RESUME	7
INDEX DES ILLUSTRATIONS	2
INDEX DES TABLEAUX	3
I. INTRODUCTION	5
Chapitre 1. LA GREFFE DE CSH	5
1. GENERALITES SUR L'HSCT	5
1.1. Définitions.....	5
1.2. Les différents types d'HSCT	5
1.3. Les différents types de greffons et leurs prélèvements	6
1.4. Les différents types de donneurs	6
1.5. Données historiques	7
1.6. Données épidémiologiques	7
1.7. Objectifs, indications et déroulement de l'alloHSCT	8
2. SURVIE, COMPLICATIONS ET SUIVI POST ALLOHSCT	13
2.1. Survie générale	13
2.2. Complications de l'alloHSCT	15
2.3. Suivi après alloHSCT : recommandations nationales et internationales	18
3. COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES DE L'ALLOHSCT	18
3.1. Hypothyroïdie périphérique après alloHSCT	19
3.2. Insuffisance gonadique après alloHSCT	22
3.3. Déficit en GH après alloHSCT	23
3.4. Insuffisance corticotrope après alloHSCT	24
3.5. Adénome et cancer thyroïdien après alloHSCT	25
3.6. Ostéoporose/Ostéopénie après alloHSCT	27
3.7. Hémochromatose secondaire et complications métaboliques après alloHSCT	27
Chapitre 2. SURCHARGE MARTIALE ET ALLOHSCT	28
1. GENERALITES SUR LA SURCHARGE MARTIALE	28
1.1. Définitions.....	28
1.2. Principales étiologies de surcharge martiale	29
1.3. Diagnostic différentiel : l'hyperferritinémie dysmétabolique	30
1.4. Complications de la surcharge martiale	31
1.5. Évaluation de la surcharge martiale	32

2. SURCHARGE MARTIALE PRE ALLOHSCT	37
2.1. Prévalence de la surcharge martiale avant alloHSCT	37
2.2. Étiologies de la surcharge martiale avant alloHSCT	39
2.3. Pronostic de la surcharge martiale avant alloHSCT	41
3. SURCHARGE MARTIALE POST ALLOHSCT	43
3.1. Prévalence de la surcharge martiale post alloHSCT	43
3.2. Étiologies de la surcharge martiale post alloHSCT	45
3.3. Évolution de la surcharge martiale post alloHSCT	46
3.4. Traitement de la surcharge martiale post-alloHSCT	47
Chapitre 3. SYNDROME METABOLIQUE, ALLOHSCT ET SURCHARGE MARTIALE	50
1. SYNDROME METABOLIQUE EN CANCERO-HEMATOLOGIE	51
1.1. Syndrome métabolique en oncologie pédiatrique	51
1.2. Syndrome métabolique en oncologie adulte et transplantation d'organes	52
1.3. Syndrome métabolique en hématologie	53
2. SYNDROME METABOLIQUE ET ALLOGREFFE DE CSH	53
2.1. Prévalence et particularités biologiques du syndrome métabolique post alloHSCT	54
2.2. Facteurs de risque de survenue d'un syndrome métabolique post alloHSCT	57
2.3. Mécanismes physiopathologiques du syndrome métabolique post alloHSCT	62
3. SYNDROME METABOLIQUE ET SURCHARGE MARTIALE	63
3.1. Rôle de la surcharge martiale dans la survenue d'un syndrome métabolique	64
3.2. Dans la population générale	67
3.3. Chez les patients atteints de bêta thalassémie	68
3.4. Chez les patients atteints d'hémochromatose génétique	69
3.5. Chez les patients atteints d'hémochromatose transfusionnelle (hors HSCT)	70
3.6. Chez les enfants survivants d'une alloHSCT	71
II. PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE	72
III. PATIENTS, MATERIELS ET METHODES	74
1. Design de l'étude	74
2. Données cliniques et biologiques	74
3. IRM hépatique	77
4. Définitions du syndrome métabolique et de la surcharge en fer	78
5. Analyses statistiques	78
IV. RESULTATS	80
1. Descriptif de la population	80
2. Données hématologiques et métaboliques avant alloHSCT	81

3.	Données hématologiques et métaboliques 12 mois après HSCT	84
4.	Prévalence des complications métaboliques et endocriniennes 12 mois après alloHSCT	88
5.	Facteurs de risque de survenue d'une insulino-résistance	90
6.	Comparaison de la surcharge en fer selon les caractéristiques cliniques, hématologiques et métaboliques du patient	91
7.	Facteurs associés à la surcharge en fer et à l'insulino-résistance	96
8.	Évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT	99
V.	DISCUSSION.....	102
1.	SURCHARGE MARTIALE	102
1.1.	Prévalence de la surcharge martiale	102
1.2.	Facteurs hématologiques associés à la surcharge martiale	103
2.	SYNDROME METABOLIQUE	105
2.1.	Prévalence du syndrome métabolique.....	105
2.2.	Facteurs associés au syndrome métabolique.....	106
3.	LIEN ENTRE SURCHARGE MARTIALE ET SYNDROME METABOLIQUE.....	107
3.1.	Surcharge en fer et régulation glycémique	107
3.2.	Surcharge en fer et dyslipidémie.....	109
4.	PERSPECTIVES	111
4.1.	La ferritinémie, un marqueur de surcharge en fer	111
4.2.	Conséquences thérapeutiques.....	112
4.3.	Étude du pronostic des patients de la cohorte et de leur évolution cardiovasculaire et métabolique à 5 ans de l'alloHSCT.....	113
	ANNEXE 1 : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR L'HEMATOPOIESE ET LES PRINCIPALES HEMOPATHIES MALIGNES.....	115
	ANNEXE 2 : EFFETS METABOLIQUES ET ENDOCRINIENS DES CHIMIOETHERAPIES ET IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISES DANS L'ALLOGREFFE DE CSH.....	118
	ANNEXE 3 : RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI A LONG TERME POST ALLOGREFFE DE CSH..	120
	ANNEXE 4 : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LE METABOLISME DU FER CHEZ L'HOMME	122
	ANNEXE 5 : DEFINITIONS ET RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LES DIFFERENTS TROUBLES DU METABOLISME GLUCIDIQUE ET SUR LE SYNDROME METABOLIQUE.....	127
	BIBLIOGRAPHIE	137

RESUME

Introduction : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'une hémopathie maligne est responsable d'une hémochromatose post-transfusionnelle et d'un syndrome métabolique augmentant la morbidité de la greffe à long terme. Un lien entre ces deux complications a été démontré dans l'hémochromatose génétique, la surcharge en fer liée à une thalassémie et dans le cadre d'une allogreffe chez l'enfant mais n'a jamais été recherché chez les patients adultes allogreffés.

Objectifs : 1) Rechercher une association entre la présence d'une surcharge en fer à un an d'une allogreffe et l'apparition d'un syndrome métabolique chez l'adulte ; 2) Identifier les autres facteurs associés à la surcharge en fer.

Matériels et méthodes : Étude rétrospective monocentrique incluant les patients ayant bénéficié d'une évaluation endocrinienne et métabolique standardisée avec mesure de la concentration hépatique en fer (CHF) par IRM entre janvier 2015 et août 2020.

Résultats : 114 patients âgés de 50.4 ± 12.9 ans lors de la greffe ont été inclus avec un délai médian de 13 mois (11-18) entre la greffe et l'évaluation. 94 et 90% des patients présentaient une surcharge martiale évaluée respectivement par la ferritinémie et l'IRM. La CHF et la ferritinémie augmentaient avec le nombre de CGR reçu. Aucun patient ne présentait de syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATPIII. 32,5% présentaient un trouble de la tolérance glucidique déjà connu ou diagnostiqué à l'HGPO et 11,4% présentaient une insulino-résistance définie par un HOMA-IR > 3. La ferritinémie était significativement supérieure chez les patients ayant présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aigue ou un trouble de la tolérance glucidique. La CHF était significativement inférieure chez les patients présentant une GVH chronique. En analyse multivariée, la ferritinémie et le CHF était significativement corrélée négativement au cholestérol HDL et positivement aux TGP. La ferritinémie était aussi significativement corrélée à la glycémie à T120 de l'HGPO.

Discussion : A 1 an de l'allogreffe chez l'adulte, il n'existe pas d'association entre surcharge en fer et syndrome métabolique, trouble de la tolérance glucidique ou insulino-résistance. Il existe par contre une association entre la surcharge en fer et la baisse du HDL cholestérol, pouvant participer à l'élévation de la morbi-mortalité cardiovasculaire décrite chez les patients à distance de l'allogreffe

INDEX DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1. Étiologies de l'hyperferritinémie après HSCT.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 2. Étiologies de la surcharge martiale après alloHSCT.....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 3. Coupe d'IRM métabolique en région ombilicale pour le calcul de la GIA et GAT.....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 4. Flow chart de l'étude</i>	<i>80</i>
<i>Figure 5. Caractéristiques générales de l'alloHSCT.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 6. Indications hématologiques de l'alloHSCT dans notre étude</i>	<i>82</i>
<i>Figure 7. Répartition des patients selon le taux de ferritinémie avant alloHSCT.....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 8. Répartition des patients selon le nombre de CGR transfusés (A) avant et (B) après l'alloHSCT... </i>	<i>86</i>
<i>Figure 9. Répartition des patientes selon la présence d'une dépendance transfusionnelle supérieure à 1 mois après alloHSCT.....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 10. Répartition des patients selon le taux de ferritinémie à M12</i>	<i>87</i>
<i>Figure 11. Corrélation entre la ferritinémie et le LIC à 12 mois de l'alloHSCT.....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 12. Comparaison des taux de ferritinémie 12 mois après alloHSCT en fonction (A) de la survenue d'une GVHD aigue, (B) de la présence d'une insulino-résistance, (C) de la présence d'un diabète et (D) d'une baisse du HDL cholestérol.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 13. Comparaison des taux de ferritinémie 12 mois après alloHSCT en fonction (A) du nombre de CGR avant et (B) du nombre de CGR après alloHSCT.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 14. Comparaison de la surcharge hépatique en fer 12 mois après alloHSCT en fonction (A) du nombre de CGR avant allo HSCT et (B) du nombre de CGR après alloHSCT</i>	<i>93</i>
<i>Figure 15. Comparaison de la surcharge hépatique en fer 12 mois après alloHSCT en fonction (A) du taux de HDL cholestérol et (B) de la survenue d'une GVHD chronique</i>	<i>94</i>
<i>Figure 16. Corrélation négative entre le HDL et (A) la ferritinémie et (B) le LIC</i>	<i>98</i>
<i>Figure 17. Évolution de la ferritinémie avant et pendant la première année après l'alloHSCT en fonction du taux de ferritinémie à M0.....</i>	<i>101</i>

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. Fréquence de survenue d'une hypothyroïdie après alloHSCT</i>	21
<i>Tableau 2. Fréquence de survenue d'une insuffisance gonadique après alloHSCT</i>	22
<i>Tableau 3. Fréquence de survenue d'un déficit en GH chez l'enfant et chez l'adulte jeune après la réalisation d'une alloHSCT</i>	23
<i>Tableau 4. Fréquence de survenue d'une insuffisance corticotrope après alloHSCT</i>	24
<i>Tableau 5. Fréquence de survenue d'un adénome ou d'un carcinome thyroïdien chez l'enfant et adulte après alloHSCT</i>	26
<i>Tableau 6. Fréquence de survenue d'une ostéopénie/ostéoporose après alloHSCT</i>	27
<i>Tableau 7. Étiologies des hyperferritinémies avec ou sans surcharge martiale, en fonction du coefficient de saturation de la transferrine (D'après Lorcerie et al, 2015)</i>	29
<i>Tableau 8. Complications de la surcharge martiale</i>	31
<i>Tableau 9. Corrélation entre la ferritinémie et la surcharge en fer évaluée en IRM hépatique (études publiées entre 2008 et 2018)</i>	34
<i>Tableau 10. Prévalence de la surcharge martiale avant HSCT dans la population adulte</i>	38
<i>Tableau 11. Corrélation entre le taux de ferritinémie et le nombre de CGR reçus par patients (études publiées entre 2007 et 2017)</i>	40
<i>Tableau 12. Pronostic de la surcharge martiale avant alloHSCT</i>	42
<i>Tableau 13. Prévalence de la surcharge martiale après HSCT dans la population adulte et pédiatrique</i>	44
<i>Tableau 14. Prévalence du syndrome métabolique après alloHSCT (selon la définition du NCEP-ATPIII)</i> ..	55
<i>Tableau 15. Prévalence de chacun des composants du syndrome métabolique après alloHSCT</i>	56
<i>Tableau 16. Conditionnement par TBI et survenue d'un syndrome métabolique après alloHSCT</i>	58
<i>Tableau 17. Prévalence du syndrome métabolique en fonction du type de traitement de l'hémopathie (D'après Oudin et al, 2018)</i>	59
<i>Tableau 18. Déficit en GH et survenue d'un syndrome métabolique après allo HSCT</i>	61
<i>Tableau 19. Hypogonadisme et survenue d'un syndrome métabolique après allo HSCT</i>	61
<i>Tableau 20. Hypothyroïdie et survenue d'un syndrome métabolique après HSCT</i>	62

<i>Tableau 21. Données hématologiques à M0 avant HSCT</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 22. Données hématologiques et métaboliques à M12 après HSCT</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 23. Prévalence des complications métaboliques et endocriniennes à M12.....</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 24. Facteurs de risque associés à une insulino-résistance à M12</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 25. Comparaison de la surcharge martiale selon les caractéristiques des patients.....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 26. Facteurs associés à la surcharge en fer (évaluée par la ferritinémie et le LIC) et à l'insulino-résistance en analyses univariées</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 27. Facteurs associés à la surcharge en fer en analyses multivariées</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 28. Taux estimés de ferritinémie au cours de la première année post-HSCT.....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 29. Évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT dans la population générale de l'étude.....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 30. Évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT en fonction de la ferritinémie à M0.....</i>	<i>100</i>

I. INTRODUCTION

Chapitre 1. LA GREFFE DE CSH

1. GENERALITES SUR L'HSCT

1.1. Définitions

Les **cellules souches hématopoïétiques** (CSH) sont des cellules primitives multipotentes à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines du corps humain (globules rouges, globules blancs et plaquettes) via le mécanisme de l'hématopoïèse (Cf. Annexe 1).

La **greffe de cellules souches hématopoïétiques** (HSCT), appelée également « greffe de moelle osseuse », consiste en un transfert de CSH, soit d'un individu A à un individu B (allogreffe), soit à partir des CSH du patient lui-même (autogreffe).

1.2. Les différents types d'HSCT

Il existe deux grands types d'HSCT. Leurs objectifs ainsi que leurs indications thérapeutiques sont différents.

1.2.1 L'autogreffe de moelle osseuse (autoHSCT)

Elle consiste en la réinjection des CSH du patient lui-même. Elle a pour objectif de reconstituer le tissu hématopoïétique détruit par une thérapeutique intensive. Contrairement à l'allogreffe de moelle osseuse, elle n'a aucun effet curatif sur l'hémopathie sous-jacente et il n'existe pas de conflit immunologique.

1.2.2 L'allogreffe de moelle osseuse (alloHSCT)

Elle consiste en un transfert de CSH d'une personne en bonne santé (donneur) vers un patient malade (receveur), après une préparation par chimiothérapie ou radiothérapie intensive, appelée « conditionnement ». Elle a pour but de rétablir le tissu hématopoïétique détruit mais aussi de greffer un nouveau système immunitaire fonctionnel. Ainsi les CSH allogéniques du donneur vont reconnaître et éliminer les cellules tumorales restantes, non détruites par le conditionnement, c'est ce qu'on appelle « l'effet du greffon contre la leucémie » (GVL). Il existe en contrepartie des risques immunologiques et une toxicité secondaire.

1.3. Les différents types de greffons et leurs prélèvements

Le recueil des CSH peut se faire selon plusieurs méthodes et on compte à ce jour, trois grands types de sources de greffons :

- Des cellules souches médullaires obtenues lors d'une biopsie ostéo-médullaire au niveau de la crête iliaque.
- Des cellules souches périphériques obtenues par prélèvement sanguin et cytophérèse (centrifugation du sang).
- Des cellules souches ombilicales prélevées à la naissance au niveau du cordon ombilical.

1.4. Les différents types de donneurs

En cas d'alloHSCT, les CSH peuvent provenir de différents donneurs :

- Un donneur familial (donneur apparenté) dont les cellules sont identiques ou très voisines des cellules du receveur (via le système d'histocompatibilité cellulaire HLA),
- Un volontaire bénévole (donneur non apparenté) qui peut être trouvé dans les listes de l'association gérant les greffes de moelle osseuse.

1.5. Données historiques

Les premières transplantations de moelle osseuse chez l'être humain ont été réalisées en 1957 par E. Donnall Thomas à New-York, aboutissant malheureusement au décès des six receveurs. Il a fallu attendre une année supplémentaire pour que l'équipe du Professeur George Mathé à l'Hôpital Paul Brousse à Villejuif réalise avec succès les premières greffes de moelle osseuse humaine en France, en 1958 (1).

Par la suite, les innovations thérapeutiques en immunologie (découverte du système HLA) et l'apparition de nouveaux médicaments immunosuppresseurs (découverte de la cyclosporine) ont permis de favoriser la prise du greffon tout en limitant les toxicités liées aux fortes chimiothérapies et de diminuer les conflits immunitaires post-greffe (2). Depuis, les connaissances scientifiques dans le domaine ne cessent d'évoluer pour améliorer le pronostic vital des personnes atteintes d'hémopathies malignes. Ainsi, d'un traitement considéré comme expérimental, la greffe de CSH est devenue un traitement reconnu avec des indications bien définies (3). La pratique de ce traitement novateur a même valu à l'un de ses pionniers, ED. Thomas, le prix Nobel de médecine en 1990.

1.6. Données épidémiologiques

En 2012, on estimait à 1 million le nombre de patients ayant reçu une alloHSCT dans le monde contre près de 10 000 en 1985 et 100 000 en 1995 (4). Actuellement, plus de 50 000 greffes de CSH sont effectuées chaque année dans le monde et leur nombre ne cesse d'augmenter chaque année (5).

Il est en de même sur le territoire français, avec un nombre croissant de greffes de CSH réalisées chaque année depuis les années 2000. Selon les données récentes de l'Agence de Biomédecine parues en 2017, 5224 greffes de CSH ont été réalisées en France en 2017, contre

4423 en 2008 (dont 1902 greffes de CSH allogéniques en 2017 contre 1472 en 2008) (2). L'âge moyen des patients allogreffés est également en constante augmentation. Il est actuellement estimé à 52 ans en 2017, contre 47 ans en 2008 (2). Actuellement en France, on réalise principalement des greffes de CSH issues de sang périphérique (près de 70% des cas) et principalement à partir d'un donneur non apparenté (près de 60 % des cas) (2).

1.7. Objectifs, indications et déroulement de l'alloHSCT

1.7.1 Objectifs de l'alloHSCT

L'allogreffe de moelle osseuse vient renforcer l'arsenal thérapeutique des hémopathies malignes, en plus des traitements conventionnels bien connus, tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. Elle est pour cela souvent proposée comme traitement de consolidation afin d'éviter une rechute, après une ou plusieurs lignes de chimiothérapie.

Son pouvoir thérapeutique et curatif repose sur trois mécanismes d'action :

- Une éradication tumorale obtenue par un conditionnement myéloablatif qui associe une chimiothérapie et/ou une radiothérapie intensive et qui induit une réduction tumorale,
- Une reconstitution hématopoïétique à partir d'un greffon sain,
- Et une reconstitution immunologique permettant un contrôle anti tumoral (GVL) assuré par le rétablissement d'un système immunitaire sain du donneur.

1.7.2 Indications de l'alloHSCT

Pathologies concernées

Les pathologies pouvant justifier d'une allogreffe de moelle osseuse sont des pathologies caractérisées par un dysfonctionnement au niveau de la production des cellules sanguines et/ou immunitaires (Cf. Annexe 1).

Les principales indications de la greffe de CSH sont donc les hémopathies malignes dans plus de 90% des cas. Pour l'autoHSCT, les principales indications sont le myélome multiple (57,2%) et les lymphomes (38,4%). Quant à l'alloHSCT, les principales indications sont (2) :

- La leucémie myéloïde aigue, LAM (38 à 41%),
- La leucémie lymphoïde aigue, LAL (13 à 14,5%),
- Les syndromes myélodysplasiques, SMD (10%),
- Les lymphomes non Hodgkiniens, LNH (8,3%),
- Autres (4%), dont l'aplasie médullaire.

L'alloHSCT peut également être utilisée pour traiter diverses affections non malignes telles que l'anémie aplasique sévère, les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire, la drépanocytose ou encore la thalassémie.

Populations concernées

Toutes les populations sont désormais concernées par la greffe de moelle osseuse. Les indications d'allogreffe de CSH devenant accessibles aux patients plus âgés grâce à l'avènement de schémas thérapeutiques moins toxiques.

1.7.3 Déroulement d'une alloHSCT

Une fois l'indication de l'alloHSCT validée en réunion de concertation pluridisciplinaire, le patient bénéficie d'un entretien pré-allogreffe de CSH. Ensuite, la réalisation d'une allogreffe de moelle osseuse comporte 4 étapes essentielles :

- Le choix du donneur et le recueil du greffon
- Le conditionnement du receveur
- La transfusion des CSH du donneur au receveur

- La mise en place d'un traitement immunosuppresseur chez le receveur et la surveillance des effets secondaires précoces et à long terme.

Choix du donneur

Il est nécessaire de trouver dans un premier temps un donneur vivant, volontaire et compatible. Une analyse du système HLA (système majeur de reconnaissance des cellules étrangères par le système immunitaire) est d'abord réalisée dans la famille. Si un donneur est identifié dans la famille, son accord est recueilli afin de préparer le prélèvement de CSH. Si aucun parent ne répond au critère de compatibilité, les recherches s'orientent vers les registres nationaux ou internationaux de donneurs volontaires.

L'objectif est d'obtenir une compatibilité HLA proche de 10/10 (les 10 allèles des gènes HLA A, B, C, DQ et DR sont identiques entre le receveur et le donneur). Néanmoins, des incompatibilités mineures (« mismatch ») peuvent être tolérées (6).

Recueil du greffon

Les CSH médullaires sont obtenues par prélèvement de moelle osseuse sous anesthésie générale au bloc opératoire, lors d'une courte hospitalisation. Les CSH périphériques sont obtenues chez le donneur après la réalisation d'une stimulation médullaire par injection sous-cutanée pendant 4 à 5 jours d'un facteur de croissance hématopoïétique. Au terme de cette stimulation hématopoïétique, le recueil est effectué par ponction veineuse et cytophérèse. Le greffon est ensuite congelé dans l'azote liquide (cryoconservation).

Le don est encadré par la loi de bioéthique 2004 : il est gratuit, anonyme et bénévole, consenti de façon libre et éclairé devant le magistrat au tribunal de grande instance.

Conditionnement du receveur

Le conditionnement du receveur est une étape de préparation primordiale, préalable à la greffe de moelle osseuse. La durée du conditionnement est d'environ une semaine et se déroule en hospitalisation dans un secteur protégé. Il peut être effectué, soit par une **chimiothérapie intensive** et/ou une **radiothérapie « corps entier »** (TBI).

Les protocoles de conditionnement sont de deux types, selon leur intensité :

- **Conditionnement myéloablatif** (MAC) : qui a pour objectif d'éradiquer l'ensemble des cellules tumorales et de permettre une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet de greffe. La toxicité est importante et son utilisation est réservée aux patients jeunes sans comorbidités.
- **Conditionnement non myéloablatif** (RIC) : qui a pour but d'utiliser des doses plus faibles laissant aux cellules du greffon le soin d'éradiquer les cellules tumorales résiduelles du receveur (GVL). La moindre toxicité permet son utilisation chez des patients âgés ou avec comorbidités.

Les trois conditionnements MAC les plus utilisés en pratique courante sont les associations Busulfan-Cyclophosphamide, Cyclophosphamide-TBI (8 à 12 Gy) ou Fludarabine-Busulfan (Flu-BU4). Parmi les conditionnements RIC, on retrouve principalement les protocoles Fludarabine-Busulfan (Flu-BU2), Thiotépa-Busulfan-Fludarabine (TBF) ou TBI 2 Gy +/- Fludarabine (Cf. Annexe 2) (7).

Greffe de CSH chez le receveur

Elle consiste en la réalisation d'une transfusion des CSH du donneur vers le receveur au cours d'une hospitalisation dans un service d'hématologie, 24 à 48 heures après la réalisation

du conditionnement. Le greffon se dirige ensuite naturellement dans la moelle osseuse du receveur par le biais de la circulation sanguine.

Traitements immunosuppresseurs et prophylaxie de la GVHD

Si l'allogreffe de CSH permet d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie hématologique grâce à l'effet anti tumoral immunologique (GVL), cet effet est aussi associé à une toxicité du greffon dirigée contre le receveur, c'est l'effet GVHD (graft-versus host disease) (8).

Ainsi, comme tout processus de greffe, il est indispensable de prévenir et/ou de traiter un éventuel rejet du greffon contre l'hôte (GVHD) par l'administration immédiate (dès J0 de la greffe) de médicaments immunosuppresseurs, afin de permettre une reconstitution complète du système hématopoïétique et immunitaire à partir des cellules hématopoïétiques greffées.

Pour s'affranchir au maximum de cet effet GVHD, il est dans un premier temps indispensable que les systèmes HLA du donneur et du receveur soient les plus proches possibles. D'autre part, il est indispensable d'introduire rapidement un traitement immunosuppresseur prophylactique.

Dans le cas des alloHSCt médullaires ou périphériques et à l'exclusion des greffes haplo-identiques, la ciclosporine (CsA) et le tacrolimus (TAC), inhibiteurs de la calcineurine, sont les agents les plus communément utilisés en prophylaxie de la GVHD, en combinaison avec le méthotrexate (MTX) pour les greffes à conditionnement MAC ou en combinaison avec le mycophénolate mofétil (MMF) pour les greffes à conditionnement RIC (9). Le schéma d'administration du MTX inclut une dose IV de 15 mg/m² à J1 puis 10 mg/m² à J3, J6 et J11. L'administration à J11 du MTX est controversée et peut être supprimée en cas de toxicité importante (mucite, insuffisance rénale, hyperbilirubinémie). La CsA est quant à elle

administrée généralement par voie IV dans les MAC et par voie orale dans les RIC, à la dose moyenne de 2 à 3 mg/kg/jour, répartie en 2 prises par jour, et sera rapidement adaptée selon la tolérance rénale et le résultat des dosages sanguins. Le traitement est ensuite relayé par voie orale et poursuivi pendant au moins 3 mois (J100) puis, en l'absence de GVHD aigue, sera diminué progressivement jusqu'à l'arrêt total (vers le 6ème mois post-greffe) (9).

En cas de CSH provenant du cordon placentaire ou de greffe haplo-identique, la prophylaxie de la GVHD est différente, et comprend préférentiellement du cyclophosphamide et de la ciclosporine à J5, puis du mycophénolate mofétil de J5 à J35 (9).

De plus, toujours pour éviter la survenue d'une GVHD, lorsque le greffon n'est pas issu d'un donneur apparenté, le conditionnement comprend également l'administration de sérum anti-lymphocytaire (SAL), après prémédication par méthylprednisolone à la dose de 2mg/kg/jour (9). En effet, l'ajout d'un sérum anti-lymphocytaire dans la prophylaxie contre la GVHD entraîne une diminution de l'incidence de la GVHD aiguë et chronique, de la sévérité de la GVHD, sans augmentation de la mortalité par rechute ou sans rechute, et sans compromettre la survie globale des patients (10). Les doses de SAL recommandées sont de la Thymoglobuline 2,5 mg/kg par jour pendant 2 jours à réaliser à J-2 et J-1 de la greffe (9).

2. SURVIE, COMPLICATIONS ET SUIVI POST ALLOHSCT

2.1. Survie générale

L'alloHSCT permet d'obtenir une plus forte probabilité de guérison dans certaines hémopathies malignes, mais elle s'accompagne d'un morbi-mortalité liée à la procédure et indépendante de la pathologie initiale, encore estimée entre 15 et 30 %.

De nets progrès ont cependant été réalisés dans la prise en charge des patients subissant une HSCT au cours des vingt dernières années, permettant d'améliorer la survie générale des patients. Une étude en 2010 dans le *New England Journal of Medicine* menée sur 2566 patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse montre bien cette amélioration de survie. Au cours de la période 2003-2007, par rapport à la période 1993-1997, une baisse significative de la mortalité sans récurrence a été observée tant à J200 de la greffe de moelle osseuse (diminution de 60%) qu'au long terme (diminution de 52%), ainsi qu'une baisse significative de la mortalité globale (diminution de 41%). Était également observé une diminution significative du risque de GVHD sévère, des infections virales, bactériennes et fongiques, et des altérations de la fonction hépatique, rénale et pulmonaire (11).

Selon les données de l'Agence de Biomédecine parues en 2017, la poursuite de l'amélioration des techniques de greffe et des soins de support pour les patients allogreffés ont permis d'améliorer encore la survie globale post-greffe depuis 2010. On observe en effet une amélioration significative de la survie des patients allogreffés de 2010 à 2017 comparativement à ceux greffés de 2003 à 2009, que ce soit dans la population générale des patients allogreffés ou chez les patients allogreffés pour leucémie aiguë ou pour aplasie médullaire (2).

La plupart des décès secondaires à l'hémopathie (rechute ou récurrence) surviennent dans les deux premières années suivant l'HSCT. Les patients qui ne présentent pas de rechute à deux ou cinq ans après l'alloHSCT auraient près de 85% de chance de survie à 10 ans (12-13). Les principaux facteurs de risque établis de décès précoce post alloHSCT sont un âge avancé, une maladie évoluant depuis longtemps avant la greffe de moelle osseuse et une GVHD (13-14).

2.2. Complications de l'alloHSCT

L'avancée médicale dans le domaine de la transplantation a donc permis d'allonger de façon significative l'espérance de vie de ces patients atteints d'hémopathies malignes et améliorer leur pronostic vital. En contrepartie, les survivants sont désormais exposés au risque de développer des complications post alloHSCT, plus ou moins tardives, pouvant altérer leur qualité de vie et entraîner une augmentation de leur morbi-mortalité.

L'espérance de vie des survivants à 5 ans post HSCT resterait 30% inférieure à celle de la population générale, quels que soient leur âge et le délai depuis l'HSCT (13). Une étude publiée par Abou-Mourad et al en 2010 montrait que 8% des patients décédaient de causes non hématologiques environ 5 ans après l'alloHSCT. Parmi les facteurs de risque de décès à long terme (sans rechute hématologique), on retrouvait notamment les tumeurs malignes secondaires (27%), les infections (12%), la GVHD (11%), les maladies cardiovasculaires (11%) et les maladies respiratoires (7%) (14).

2.2.1 Complications immuno-hématologiques de l'alloHSCT

Parmi les principales complications immunitaires et hématologiques survenant à court terme après une alloHSCT, on retrouve notamment :

- L'aplasie médullaire et les risques infectieux,
- Le rejet aigu,
- La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD),

Aplasia médullaire et risque infectieux

Une aplasia médullaire survient systématiquement au décours du conditionnement, pour une durée variable selon les protocoles (15 à 30 jours en moyenne), pendant laquelle le patient

est exposé aux risques infectieux, hémorragiques et anémiques. Le déficit immunitaire expose à la survenue d'infections, et notamment d'infections opportunistes (pneumocystose, infections fongiques) et de réactivations d'infections virales (CMV, VZV, EBV). La thrombopénie et l'anémie nécessitent quant à elles un support transfusionnel et/ou l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (EPO, facteur thrombopoïétique).

Rejet aigu

En raison de la très forte immunosuppression obtenue par le conditionnement, le risque de rejet aigu est globalement faible, inférieur à 1 %. Il survient principalement pour les conditionnements non myéloablatif.

Réaction du greffon contre l'hôte (GVHD)

Il s'agit d'une réaction des cellules immunocompétentes du greffon contre les cellules du receveur. Tous les organes peuvent être touchés de façon aiguë ou chronique, et d'intensité modérée à sévère. Ainsi, on distingue deux types de GVHD :

- La GVHD aiguë survient entre J0 et J100 de la greffe. Elle est représentée par une atteinte principalement cutanée, hépatique et digestive (diarrhées).
- La GVHD chronique survient au-delà de J100 de la greffe. Elle est classée en atteinte diffuse ou localisée selon le nombre d'organe touchés.

Ces deux complications sont néanmoins atténuées par la prise d'un traitement immunosuppresseur au cours de la première année suivant l'HSCT et par l'introduction d'une prophylaxie antivirale, antibactérienne voire antifongique au long cours.

2.2.2 Complications hépatiques de l'alloHSCT

Sur le plan hépatique, les principales complications à long terme sont représentées par la GVHD chronique, mais aussi les toxicités médicamenteuses, l'hépatite B, l'hépatite C et la surcharge hépatique en fer (15-16). Concernant la surcharge hépatique en fer détaillée dans le chapitre 2, elle semble être responsable dans un nombre non négligeable de cas des perturbations du bilan hépatique observé chez les patients allogreffés. Dans une étude menée en 2000 chez 106 patients allogreffés, 57% de ces patients ont développés une pathologie hépatique chronique, liée dans plus de la moitié des cas à une surcharge hépatique en fer (17). Dans une autre étude de 2004 menée chez 121 patients allogreffés, on retrouvait des anomalies du bilan hépatique chez 52% des receveurs de greffe de moelle osseuse avec dans plus de 80% des cas une surcharge hépatique importante en fer à la biopsie (18).

2.2.3 Autres complications tardives de l'alloHSCT

Les autres effets tardifs de l'alloHSCT comprennent des maladies du système cardiovasculaire, de l'appareil pulmonaire, une atteinte rénale, une infertilité, une surcharge en fer, des maladies osseuses, des infections, des cancers solides, et des effets neuropsychologiques non négligeables (handicap psychologique et social) (19). Les régimes de conditionnement, en particulier l'irradiation corporelle totale (TBI), ainsi que la GVHD jouent un rôle clé dans leur développement.

A ceci s'ajoute également les complications endocriniennes (notamment un dysfonctionnement de la glande thyroïde et des gonades) et métaboliques, liées au caractère très chimio et radiosensible des organes endocrines (20).

2.3. Suivi après alloHSCT : recommandations nationales et internationales

Ainsi, la connaissance et la sensibilisation aux nombreux effets à long terme après l'alloHSCT sont cruciales pour fournir au patient des conseils adaptés avant la greffe et établir des recommandations pour le dépistage post-greffe, la prévention et le traitement précoce de ces complications (Cf. Annexe 3)

3. COMPLICATIONS ENDOCRINIENNES DE L'ALLOHSCT

De nombreuses études ont mis en évidence une incidence augmentée des dysfonctionnements du système endocrinien à la fois en cas de greffe allogéniques ou autologues, chez l'enfant mais également chez l'adulte, en raison des régimes de conditionnement impliquant une chimiothérapie plus ou moins une radiothérapie (chez l'enfant notamment) (20–24). En effet, environ 20% à 30% des enfants présenteraient une ou deux complications endocriniennes après la réalisation d'une alloHSCT ou autoHSCT, respectivement (25).

L'irradiation corporelle totale semble être un facteur de risque important de développement de complication métabolique avec dans une étude une prévalence des complications métaboliques à long terme rapportée de 91% des enfants ayant une irradiation corporelle totale contre 41% chez les enfants qui ont reçu de la chimiothérapie uniquement (26).

Les organes endocriniens les plus affectés par l'HSCT sont la glande thyroïde, l'hypophyse et les gonades. Ainsi, parmi les principales complications endocriniennes après alloHSCT, on retrouve (27) :

- L'hypothyroïdie périphérique (clinique ou infra clinique),
- L'hypogonadisme hypergonadotrope,

- Le déficit en hormone de croissance (GH),
- L'insuffisance corticotrope,
- Les adénomes et cancers thyroïdiens,
- L'ostéoporose/ostéopénie,
- L'hémochromatose secondaire post-HSCT,
- Et les complications métaboliques.

3.1. Hypothyroïdie périphérique après alloHSCT

Le dysfonctionnement thyroïdien est un problème fréquemment rencontré après HSCT. Il existe plusieurs modèles distincts de dysfonctionnement thyroïdien : l'hypothyroïdie vraie (TSH augmentée et FT4 abaissée), l'hypothyroïdie subclinique (TSH élevée et FT4 normale) et l'hyperthyroïdie (TSH abaissée et FT4 élevée). En moyenne, selon de nombreuses études, l'hypothyroïdie semble affecter 10 à 40% des survivants (enfant ou adulte) d'une alloHSCT (Tableau 1).

Les principaux facteurs de risque de survenue d'une hypothyroïdie périphérique post alloHSCT sont l'âge lors de la réalisation de l'HSCT, notamment inférieure à 10 ans (28–30), l'irradiation corporelle totale (26,29–31) et la GVHD (32). De plus, les régimes associant du Busulfan et une TBI semblent en augmenter le risque (RR = 1,7) (30).

En effet, la TBI est un facteur de risque bien établi d'hypothyroïdie après conditionnement MAC mais l'utilisation d'une TBI fractionnée au lieu d'une TBI à dose unique semble diminuer son risque (31). Les deux types de régimes de conditionnement (MAC vs RIC) sont associés à des risques similaires de survenue d'une hypothyroïdie (33). Certains

médicaments, notamment immunosuppresseurs (inhibiteurs de la tyrosine kinase, interféron alpha, ipilimumab, etc.) peuvent également avoir un impact sur la fonction thyroïdienne (34).

Le temps médian entre l'alloHSCT et la survenue d'une hypothyroïdie périphérique est estimé entre 5 à 10 ans selon les études (26,29,30).

Tableau 1. Fréquence de survenue d'une hypothyroïdie après alloHSCT

Études	Année	N	Age médian à l'HSCT	Suivi médian	Hypothyroïdie	Hypothyroïdie vraie	Hypothyroïdie subclinique	Auto-immunité thyroïdienne
Boulad et al ³¹	1995	150	-	6 ans	14,7%	13,6%	86,4%	-
Tauchmanova et al ³²	2002	40	29 ans (13-45)	38 mois (12-62)	-	-	5%	15%
Curtillet et al ³⁵	2004	79	7 ans	5,5 ans	36 %	-	-	-
Ishiguro et al ²⁸	2004	147	10 ans (0,3-30,5)	11 ans (5,8-21,5)	30 %	9,1%	88,6%	-
Somali et al ³⁶	2005	72	30 ans (16-56)	1,5 ans (0,2-9,8)	23,3 %	H : 6% F : 5%	H : 13% F : 5%	40%
Berger et al ²⁹	2005	388	8 ans (0,4-15,9)	8,5 ans (5-16,6)	40,5%	25,8%	74,2%	-
Faraci et al ³⁷	2005	42	6 ans (1,1-16,2)	12 ans (10-17)	-	12%	-	-
Sanders et al ³⁰	2009	791	9,5 ans (0,3-17,9)	30 ans	30%	4,6%	52%	-
Savani et al ³⁸	2009	81	35 ans (6-66)	84 mois (45-166)	37%	30%	70%	20%
Jung et al ³⁹	2009	114	8 ans (0,8-15)	5 ans	11,7%	-	84,6%	-
Abou-Mourad et al ¹⁴	2010	429	39 ans (14-57)	9 ans (2,3-22,8)	7,6%	-	-	-
Felicetti et al ²⁶	2011	40	10 ans (3,1-23,2)	13 ans (7,1-23,4)	22,5%	44,5%	55,5%	11 %
Sanchez-Ortega et al ⁴⁰	2012	169	45 ans (17-68)	67 mois (12-186)	35,5%	10%	90%	-
Vivanco et al ⁴¹	2012	76	8 ans (5,7-11,4)	5 ans	22%	-	16%	-
Shalitin et al ²⁵	2018	178	15,5 ans (3,8-29,8)	8,5 ans (2-23,4)	21,3%	10,5%	89,5%	5,2%
Cherian et al ⁴²	2020	63	31 ans (18-45)	28 mois (9-64)	15,9 %	20%	80%	-

3.2. Insuffisance gonadique après alloHSCT

L'insuffisance gonadique est la complication endocrinienne la plus fréquente, touchant globalement entre 35 et 70% des patients après alloHSCT (Tableau 2).

Tableau 2. Fréquence de survenue d'une insuffisance gonadique après alloHSCT

Études	Année	N	Age médian à l'HSCT	Suivi médian	Prévalence insuffisance gonadique
Tauchmanova et al ³²	2002	40	29 ans (13-45)	38 mois (12-62)	70% F : 95% / H : 47%
Jung et al ³⁹	2009	114	8 ans (0,8-15,0)	5 ans	64,9% F : 65,5% / H : 64,3%
Abou-Mourad et al ¹⁴	2010	429	39 ans (14-57)	9 ans (2,3-22,8)	36,3% F : 68,8% / H : 8,5%
Felicetti et al ²⁶	2011	40	10 ans (3,1-23,2)	13 ans (7,1-23,4)	F : 62,5% / H : 12,5%
Shalitin et al ²⁵	2018	178	15,5 ans (3,8-29,8)	8,5 ans (2-23,4)	F : 52,6 % / H : 24,1%
Cherian et al ⁴²	2020	63	31 ans (18-45)	28 mois (9-64)	38,3 % F : 55% / H : 30%

F : Chez la femme ; H : Chez l'homme

L'insuffisance gonadique dépend principalement du type de conditionnement. Le Busulfan (agents alkylants) à forte dose, le TBI (26) et l'irradiation testiculaire en sont des facteurs de risques non négligeables (26,43,44).

Les traitements ont également un effet néfaste sur les cellules reproductrices, avec survenue fréquente d'une infertilité secondaire. Les congélations préventives de sperme au CECOS doivent être proposées et réalisées avant traitement chez les hommes. Des préservations ovariennes (par vitrification d'ovocytes en métaphase II) en vue de fécondation in vitro ultérieure peuvent également être proposées chez les femmes.

3.3. Déficit en GH après alloHSCT

La carence en hormone de croissance est un problème qui préoccupe principalement la population pédiatrique en raison de son rôle primordial pour la croissance et la maturation osseuse. Elle semble toucher entre 17 et 27% des patients allogreffés, notamment chez les sujets jeunes (moins de 30 ans) (Tableau 3).

Chez l'adulte, la prévalence du déficit en hormone de croissance a peu été étudiée en raison notamment de la question restant incomplètement tranchée sur le risque de pathologie maligne secondaire avec une balance bénéfice-risque bien plus faible chez le patient adulte que chez l'enfant. Par ailleurs, les conditions de remboursement du traitement par hormones de croissance sont strictes en France nécessitant une association avec au moins un autre déficit antéhypophysaire.

Tableau 3. Fréquence de survenue d'un déficit en GH chez l'enfant et chez l'adulte jeune après la réalisation d'une alloHSCT

Études	Année	N	Age médian à l'HSCT	Suivi médian	Prévalence déficit en GH
Tauchmanova et al ³²	2002	40	29 ans (13-45)	38 mois (12-62)	27%
Leung et al ⁴⁵	2007	155	10 ans (0,5-21,4)	9 ans (3,1-15,9)	25%
Dvorak et al ⁴⁶	2008	24	24 mois (7-34 mois)	6,5 ans (1-15)	21%
Felicetti et al ²⁶	2011	40	10 ans (3,1-23,2)	13 ans (7,1-23,4)	17,5%
Shalitin et al ²⁵	2018	178	15,5 ans (3,8-29,8)	8,5 ans (2-23,4)	17,4%

L'insuffisance en GH semble également principalement survenir en cas d'irradiation corporelle totale, comme en témoigne l'étude de Felicetti et al, menée chez 40 enfants ayant subi une HSCT et qui retrouve 34% des patients du groupe TBI + présentant un déficit en hormone de croissance, contre aucun des patients du groupe TBI - (26). Comme le dysfonctionnement

thyroïdien, l'âge inférieur à 10 ans au moment de l'HSCT est également associé à un risque plus élevé de retard de croissance (30,47). Le fractionnement du TBI réduit cet effet de manière significative (30). Le diagnostic de déficit en GH est généralement posé environ 1,3 ans (0,8 – 9,5 ans) après l'HSCT (48).

3.4. Insuffisance corticotrope après alloHSCT

La prévalence de l'insuffisance corticotrope reste rare, évaluée à moins de 10% des cas (Tableau 4). Seule une étude publiée en 1986 par Sanders et al a décrit une incidence élevée (24%) d'insuffisance corticotrope 1 à 8 ans après un conditionnement par TBI (49) et sans contexte de traitement glucocorticoïde. Les études suivantes n'ont pas confirmé ces résultats.

Tableau 4. Fréquence de survenue d'une insuffisance corticotrope après alloHSCT

Études	Année	N	Age médian à l'HSCT	Suivi médian	Prévalence insuffisance corticotrope
Sanders et al ⁴⁹	1986	142	- (1-17)	4 ans (1-14)	24 %
Ogilvy-Stuart et al ⁵⁰	1992	31	8 ans (2,2-15,2)	- (0,5-7,8)	6,5 %
Tauchmanova et al ³²	2002	40	29 ans (13-45)	38 mois (12-62)	10 %
Leung et al ⁴⁵	2007	155	10 ans (0,5-21,4)	9 ans (3,1-15,9)	5 %
Shalitin et al ²⁵	2018	178	15,5 ans (3,8-29,8)	8,5 ans (2-23,4)	3,4 %
Cherian et al ⁴²	2020	63	31 ans (18-45)	28 mois (9-64)	5 %

Les principaux facteurs de risque de survenue d'une insuffisance corticotrope sont la corticothérapie et, plus rarement, le conditionnement par TBI.

L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut en effet entraîner une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien. Généralement, ce déficit est transitoire et se résorbe

spontanément une fois la corticothérapie arrêtée, sauf lorsque le traitement est prolongé (plus de 100 jours) ou implique des doses élevées (supérieur à 10 g/m²) (43). L'utilisation d'un traitement substitutif par hydrocortisone est donc fortement recommandée, en parallèle d'une réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, pour permettre à l'axe surrénalien de récupérer progressivement (51).

Une insuffisance corticotrope peut plus rarement être causée par le TBI et peut s'accompagner d'autres déficiences hormonales hypophysaires (pan-hypopituitarisme) (20,52)

3.5. Adénome et cancer thyroïdien après alloHSCT

Le risque de tumeurs secondaires est drastiquement élevé chez les jeunes patients receveurs d'une HSCT par rapport à la population générale, avec un risque décrit jusqu'à 24 fois supérieur (53). Les cancers thyroïdiens font partis de ces tumeurs secondaires observées chez les patients receveurs d'HSCT. Dans une étude de registre européenne publiée par Cohen en 2007 et portant sur près de 69 000 cas, le risque relatif de survenue de cancer thyroïdien était de 3,26 en comparaison avec la population générale (54).

Il existe néanmoins de grandes variabilités de la prévalence des cancers et des adénomes thyroïdiens post-HSCT entre les études (Tableau 5) probablement en lien avec les différences d'âge de la population lors de l'HSCT (étude chez l'enfant versus étude chez l'adulte) ainsi que le délai médian de suivi allant de 1 an à 12 ans. Dans l'étude de Cohen, l'intervalle médian entre l'HSCT et la survenue d'un carcinome thyroïdien était de 8,5 ans avec un âge médian au diagnostic de 23,5 ans. (54)

En effet, le principal facteur de risque semble être l'âge jeune au moment de la transplantation (RR = 24,6 entre 0 et 10 ans et RR = 4,8 entre 11 et 20 ans dans l'étude de Cohen) puis le conditionnement par TBI (RR = 3,44), le sexe féminin (RR = 2,79) et la survenue d'une GVHD (RR = 2,94) (54). Dans une autre étude, la survenue d'une GVHD apparaissait plutôt

comme un facteur protecteur (55). L'incidence cumulée d'apparition des nodules thyroïdiens semble augmenter avec le temps écoulé depuis le diagnostic, avec une incidence cumulée sur 10 ans des nodules thyroïdiens bénins et malins de 16% et 8% respectivement (41).

Le rôle de l'irradiation dans la formation des nodules thyroïdiens, des carcinomes et des dysfonctionnements thyroïdiens a été clairement démontré chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin ou de neuroblastomes subissant une irradiation cervicale (56,57).

L'hyperstimulation chronique de la glande thyroïde due à un état d'hypothyroïdie subclinique chez les patients pourrait aussi jouer un rôle potentiel dans l'augmentation du risque d'apparition et/ou de progression de nodules thyroïdiens et de carcinomes.

Tableau 5. Fréquence de survenue d'un adénome ou d'un carcinome thyroïdien chez l'enfant et adulte après alloHSCT

Études	Année	N	Age médian à l'HSCT	Suivi médian	Prévalence cancers thyroïdiens	Prévalence adénomes thyroïdiens
Socié et al ⁵⁵	2000	3182	8 ans (1-16,4)	1 an (0,1-20,7)	0,15%	-
Cohen et al ⁵⁸	2001	113	10 ans (1,7-18)	10 ans (3-19)	7%	-
Baker et al ⁵⁹	2004	248	45 ans (21-69)	7 ans (2-27)	-	0%
Faraci et al ³⁷	2005	42	6 ans (1,1-16,2)	12 ans (10-17)	14,3%	43%
Cohen et al ⁵⁴	2007	68 936	-	13 ans	0,05%	-
Sanders et al ³⁰	2009	791	Pédiatrie	30 ans	0,02%	-
Sanchez-Ortega et al ⁴⁰	2012	169	45 ans (17-68)	67 mois (12-186)	-	-
Vivanco et al ⁴¹	2012	76	8 ans (5,7-11,4)	5 ans	8 %	19,7 %
Shalitin et al ²⁵	2018	178	15,5 ans (3,8-29,8)	8,5 ans (2-23,4)	1,1%	-

3.6. Ostéoporose/Ostéopénie après alloHSCT

La santé osseuse après alloHSCT peut être compromise par une baisse de la densité minérale osseuse rapportée entre 9,7 et 39% des patients en fonction des séries (Tableau 6).

Tableau 6. Fréquence de survenue d'une ostéopénie/ostéoporose après alloHSCT

Études	Année	N	Age médian à l'HSCT	Suivi médian	Prévalence Ostéoporose/Ostéopénie
Baker et al ⁵⁹	2004	248	45 ans (21-69)	7 ans (2-27)	9,7%
Leung et al ⁴⁵	2007	155	10 ans (0,5-21,4)	9 ans (3,1-15,9)	39%
Abou-Mourad et al ¹⁴	2010	429	39 ans (14-57)	9 ans (2,3-22,8)	24,4%

L'insuffisance gonadique, la corticothérapie, le manque d'activité physique engendré par l'asthénie, la dénutrition et la carence en vitamine D sont autant de facteurs de risque d'ostéoporose chez les patients ayant bénéficié d'une alloHSCT (43). Les principaux facteurs de risque de survenue d'une ostéopénie sont le conditionnement par TBI (HR = 1,96) et le sexe féminin (HR = 1,94) (45).

3.7. Hémochromatose secondaire et complications métaboliques après alloHSCT

Les patients atteints d'hémopathie maligne bénéficient pour la plupart d'entre eux de transfusions sanguines itératives, notamment de globules rouges (CGR), responsable d'une hémochromatose secondaire post-transfusionnelle. Cette surcharge en fer induit notamment une surcharge hépatique en fer, non dénuée de complications à long termes (Cf. Chapitre 2).

Parmi les principales complications métaboliques à moyen et long terme, on retrouve les dyslipidémies, les troubles de la tolérance glucidiques, ainsi que ce qu'on appelle communément le syndrome métabolique (Cf. Chapitre 3). La dénutrition quant à elle est principalement liée à la toxicité de la chimiothérapie sur les muqueuses digestives (mucite, diarrhées, anorexie).

Chapitre 2. SURCHARGE MARTIALE ET ALLOHSCT

1. GENERALITES SUR LA SURCHARGE MARTIALE

1.1. Définitions

Le **fer** est un élément indispensable à la vie et joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Il est distribué dans de nombreux organes et intervient dans des fonctions métaboliques variées. Son métabolisme est complexe et finement régulé (Cf. Annexe 4).

La **surcharge martiale**, ou augmentation pathologique du stock de fer de l'organisme, est couramment définie par :

- Une ferritine supérieure à 300 ng/ml pour l'homme et 200 ng/ml pour la femme,
- Et un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45%,
- Et une surcharge hépatique en fer supérieure à 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec à l'IRM hépatique.

On parle en effet de surcharge lorsque les réserves en fer de l'organisme sont augmentées et vont s'accumuler dans certains organes (notamment le foie).

Il convient de la différencier notamment d'une **hyperferritinémie**, qui correspond à une élévation isolée du taux de ferritine sérique, et qui se rencontre fréquemment en pratique courante dans des situations telles que dans le syndrome métabolique, l'alcoolisme chronique, l'hépatopathie chronique (NASH), l'inflammation, l'hémolyse, la cytolyse hépatique et/ou musculaire et l'hyperthyroïdie (60). L'hyperferritinémie est un marqueur du stock en fer de l'organisme et donc un moyen de dépister la surcharge en fer mais n'en est pas le parfait synonyme. Une hyperferritinémie pouvant, ou non, s'associer à une surcharge en fer de l'organisme (61) (Tableau 7).

Tableau 7. Étiologies des hyperferritinémies avec ou sans surcharge martiale, en fonction du coefficient de saturation de la transferrine (D'après Lorcerie et al, 2015)

Hyperferritinémie sans surcharge martiale		Hyperferritinémie avec surcharge martiale	
CSS normal (< 45%)	CSS augmenté (> 45%)	CSS normal (< 45%)	CSS augmenté (> 45%)
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome métabolique - Alcoolisme chronique - Inflammation - Hémolyse - Hyperthyroïdie - Maladie de Gaucher - Syndrome d'activation macrophagique - Maladie de Still - Syndrome d'hyperferritinémie-cataracte héréditaire - Cancers et hémopathies 	<ul style="list-style-type: none"> - Cytolyse hépatique/musculaire - Hépatopathie chronique (NASH) 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutation de la ferroportine - Acéruplasmine - Dysérythropoïèse 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémochromatose génétique - Hémochromatose post-transfusionnelle

1.2. Principales étiologies de surcharge martiale

Il existe plusieurs syndromes de surcharge en fer, d'origine génétique ou acquise. Parmi les étiologies congénitales, on retrouve les **hémochromatoses génétiques** (principalement, mais pas exclusivement, liées au gène HFE), la maladie de la ferroportine et l'acéruplasminémie héréditaire. Par ailleurs, les deux principales étiologies de **surcharge en fer acquise** sont soit lié à la dysérythropoïèse (hyperabsorption digestive du fer), soit lié à des transfusions multiples (exemple des thalassémies, SMD, HSCT), qu'on appelle couramment hémochromatose post-transfusionnelle (62) (Tableau 7).

La principale cause de surcharge martiale chez l'Homme est donc l'hémochromatose, qu'elle soit génétique ou post-transfusionnelle.

L'hémochromatose génétique est une maladie génétique due à une absorption intestinale excessive de fer qui entraîne une accumulation excessive de fer dans différents organes. Elle est liée à la mutation homozygote C282Y du gène HFE dans environ 85% des cas.

L'hémochromatose post-transfusionnelle est quant à elle liée à la répétition des transfusions sanguines de globules rouges (CGR). En effet, une unité de globules rouges contient 200 à 250 mg de fer. Par conséquent, une surcharge en fer peut survenir après la transfusion de plus de 20 unités de globules rouges (soit l'équivalent d'approximativement 5g de fer) en raison de la capacité limitée du corps à excréter l'excès de fer (Cf. Annexe 4).

1.3. Diagnostic différentiel : l'hyperferritinémie dysmétabolique

Il existe une autre étiologie très fréquente d'hyperferritinémie à absolument différencier puisqu'elle n'engendre pas de véritable surcharge martiale (ou très modérée) : il s'agit de l'hyperferritinémie associée au syndrome métabolique, et plus communément appelée « hyperferritinémie dysmétabolique » (63,64).

Le syndrome métabolique est la principale cause d'hyperferritinémie isolée en France. Biologiquement, on retrouve volontiers une élévation des transaminases hépatiques, en particuliers les ALAT. Le coefficient de saturation de la transferrine est quant à lui dans les limites de la norme et la mutation du gène HFE est négative. L'élévation de la ferritinémie est souvent modérée aux environs de 500 µg/l. La surcharge hépatique en fer (hépatosidérose) est présente dans 15 % environ des syndromes métaboliques uniquement et est le plus souvent modérée, inférieure à 150 µmol/g. Cette surcharge hépatique doit notamment être évoquée si la ferritinémie est supérieure à 450 µg/L (65,66).

1.4. Complications de la surcharge martiale

La surcharge en fer de l'organisme, qu'elle soit due à une hémochromatose génétique ou toute autre cause d'hyperferritinémie avec surcharge systémique en fer, se traduit cliniquement dans ses formes les plus importantes par une coloration grise de la peau, appelée mélanodermie. Les autres signes cliniques associent l'asthénie, présente dans l'hémochromatose génétique avant le diagnostic chez trois quarts des patients environ, et les arthralgies présentent chez près de la moitié des patients. Mais toute sa gravité est liée aux dépôts du fer dans les autres organes cibles (Tableau 8), tels que le cœur, l'hypophyse et le pancréas avec le risque de survenue d'une dysfonction pancréatique endocrine (60). La physiopathologie de la toxicité du fer est rappelée dans l'Annexe 4.

Tableau 8. Complications de la surcharge martiale

ORGANES CIBLES DE L'HEMOCHROMATOSE	PRINCIPALES COMPLICATIONS DE L'HEMOCHROMATOSE
Cœur	Cardiopathie Insuffisance cardiaque Troubles du rythme
Hypophyse	Retard de croissance
Pancréas	Diabète
Parathyroïde	Hypoparathyroïdie
Foie	Cytolyse Cirrhose
Gonades	Hypogonadisme Infertilité

Des études cliniques ont montré que des effets toxiques liés à la surcharge martiale sont attendus quand la teneur en fer hépatique (LIC) dépassait un seuil de 90 à 125 $\mu\text{mol/g}$, soit 5 à 7 mg/g de foie sec, concentrations qui ont été associée à la survenue d'une fibrose hépatique, cardiaque et pancréatique (67).

1.5. Évaluation de la surcharge martiale

Les **marqueurs sériques** tels que la ferritine, le fer sérique, la saturation de la transferrine et le fer non lié à la transferrine (NTBI) peuvent être utilisés pour évaluer le bilan martial systémique. Cependant, la variabilité de ces marqueurs, non spécifiques pour certains, limite leur pouvoir prédictif pour un individu donné.

Il existe par ailleurs des **mesures spécifiques de la surcharge hépatique en fer** qui comprennent la biopsie hépatique, le dispositif d'interférence quantique supraconducteur (SQUID), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

1.5.1 La ferritinémie

L'évaluation de la surcharge martiale est communément effectuée par la réalisation d'un bilan martial, incluant le taux plasmatique de ferritine seul en première intention, à la recherche d'une éventuelle hyperferritinémie.

Mais il est important de rappeler que l'hyperferritinémie n'est pas synonyme de surcharge en fer. Ainsi, si la surcharge viscérale en fer s'accompagne toujours d'une hyperferritinémie, une hyperferritinémie est loin de traduire uniquement un excès en fer. La ferritinémie n'est donc pas un marqueur biologique spécifique de la surcharge hépatique en fer.

Dans le cadre de l'HSCT, il peut notamment être mis à défaut par de nombreux facteurs. Notamment à la phase aigüe des hépatopathies, une élévation du taux plasmatique de ferritine peut être observée, particulièrement chez les patients présentant une GVHD, une hépatite virale chronique ou toute autre pathologie hépatique (15). Une hyperferritinémie peut également être retrouvée dans d'autres situations telles que l'inflammation, la cytolyse hépatique, l'insuffisance rénale, situations fréquemment observées chez les patients après HSCT (68). À l'inverse, la ferritine sérique sera volontiers sous-estimée lorsque les patients sont carencés en vitamine C. La vitamine C favoriserait l'absorption intestinale de fer (69).

Le dosage de la ferritinémie reste toutefois fréquemment utilisé dans de nombreuses études, car il représente un marqueur non invasif, peu coûteux et techniquement reproductible. Par ailleurs, malgré les facteurs interférents décrits ci-dessus, il est bien décrit dans la littérature une certaine corrélation entre le taux de ferritine et la surcharge martiale évaluée par IRM hépatique (Tableau 9). Un taux de ferritine pré-HSCT supérieure à 496 ng/ml serait prédictive d'une surcharge hépatique en fer (LIC) supérieure à 1,8 mg/g (32 μ mol/g) et un taux de ferritine pré-HSCT supérieure à 1754 ng/ml serait prédictive d'un LIC supérieur à 5 mg/g (90 μ mol/g) de foie sec (70). Par ailleurs, il semble rare d'observer une surcharge hépatique notable (LIC > 7 mg/g) chez les patients dont la ferritine est inférieure à 1000 ng/ml (71). Dans la plupart des études actuelles sur la surcharge en fer, un taux de ferritine de 1000 ng/ml ou plus est considéré comme un discriminateur approprié pour identifier les patients à risque de toxicité liée au fer.

Le taux de ferritine sérique est donc utilisé comme test sanguin de première intention en cas de suspicion de surcharge en fer et doit être réalisé systématiquement à 3 mois, 6 mois et 12 mois post alloHSCT. Les autres paramètres (saturation de la transferrine et NTBI) peuvent être analysés au même rythme. L'IRM hépatique est quant à elle préconisée en cas d'hyperferritinémie supérieure à 1000 ng/ml à 1 an post-greffe (ou entre 6 et 12 mois, avant de commencer un traitement par saignées ou chélateur) (68).

Tableau 9. Corrélation entre la ferritinémie et la surcharge en fer évaluée en IRM hépatique (études publiées entre 2008 et 2018)

Auteurs	Années	N	Age médian	Corrélations
Majhail et al ⁷¹	2008	56	50 ans	r = 0,47 *
Armand et al ⁷²	2011	48	47 ans	r = 0,75 (ND)
Wermke et al ⁷³	2012	88	58 ans	r = 0,65 ***
Trottier et al ⁷⁰	2013	64	52 ans	r = 0,58 (ND)
Sivgin et al ⁷⁴	2016	50	34 ans	r = 0,72 ***
Maximova et al ⁷⁵	2017	44	8 ans	r = 0,74 ***

* p < 0,05 ; ** p < 0,01 ; *** p < 0,001

1.5.2 Les biopsies hépatiques

Pour rappel, le foie est le principal site de stockage du fer en cas de surcharge systémique en fer, contenant plus de 70% des réserves de fer corporel (Cf. Annexe 4). La méthode la plus fiable pour calculer les réserves de fer corporel est donc l'évaluation histochimique ou biochimique du fer dans un échantillon de biopsie hépatique (76).

La mesure de la concentration en fer dans le foie par biopsie hépatique est aujourd'hui considérée comme le gold-standard pour l'évaluation de la charge en fer corporelle, mais elle reste une procédure invasive, coûteuse et qui comporte un risque d'hémorragie grave de 0,5% et donc est peu réalisée en pratique courante. Par ailleurs, les foies cirrhotiques contiennent des quantités variables de tissu fibreux et la distribution du fer dans le parenchyme hépatique n'est donc pas toujours uniforme, avec par conséquent une variabilité importante d'un site de biopsie à l'autre de la mesure de la teneur en fer hépatique chez les patients atteints de cirrhose sévère (77).

1.5.3 L'IRM hépatique

Bien avant l'avènement de la greffe de moelle osseuse, la gestion et la surveillance de la surcharge en fer dans les syndromes thalassémiques était un véritable défi médical. C'est pourquoi au cours des dernières années, des techniques non invasives se sont développées pour évaluer de manière fiable la surcharge en fer et la distribution du fer dans les organes du corps humain. Cependant, les dépôts de fer ne sont pas détectables à l'échographie, et l'hyperdensité au scanner n'est pas spécifique du fer (mauvaise sensibilité) et peut être masquée par la stéatose associée (78).

L'intérêt de l'IRM a donc été démontré il y a près de 30 ans chez les patients atteints d'hémochromatose génétique avec une spécificité de l'IRM à l'époque de 96%, mais une sensibilité insuffisante de 78% (seuil de détection d'une surcharge hépatique en fer de 125 $\mu\text{mol/g}$) (79). En 2004, l'équipe de Gandon et al. a proposé un nouvel algorithme pour la détection de la surcharge hépatique en fer. En comparaison à une évaluation biochimique de la concentration hépatique en fer

obtenue par biopsie hépatique percutanée, la sensibilité de l'IRM était cette fois-ci de 89%, avec une spécificité de 80%, avec un seuil de détection de la surcharge hépatique de 60 $\mu\text{mol/g}$ (80). Grâce aux progrès techniques, l'IRM est désormais la méthode la plus prometteuse pour l'évaluation non invasive des réserves en fer de l'organisme chez les patients souffrant d'anémie drépanocytaire et de surcharge martiale post-transfusionnelle. Actuellement, le seuil de détection de la surcharge hépatique s'est encore amélioré grâce à l'utilisation des séquence multi-écho, avec un seuil pouvant descendre jusqu'à 36 $\mu\text{mol/g}$ (81).

La concentration hépatique en fer ou LIC (Liver Iron Concentration), est habituellement exprimée soit en $\mu\text{mol/g}$ de foie sec, soit en mg/g de foie sec, avec un facteur de conversion d'1 mg/g correspond à 17,9 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec. Entre 36 et 125 $\mu\text{mol/g}$, la surcharge est considérée comme faible ; entre 125 et 269 $\mu\text{mol/g}$, elle est modérée et lorsqu'elle est supérieure à 269 $\mu\text{mol/g}$, elle est sévère avec un risque accru de cardiopathie et de décès prématuré (82).

La quantification précise de la surcharge hépatique en fer en IRM peut se faire par deux méthodes qui ont été validées dans la littérature : la relaxométrie $T2^*$ et le rapport d'intensité entre le signal du foie et des muscles para vertébraux (SIR). Les techniques par relaxométrie sont les plus fiables. La relaxométrie $T2^*$ est une méthode plus récente, moins chère et plus rapide, et permet l'estimation simultanée du contenu en graisse du foie.

Avec cette technique utilisant une séquence unique $T2^*$ multiéchocs, il est ainsi possible de mesurer l'hyposignal (aspect noir du foie) lié à l'excès de fer dès 36 $\mu\text{mol/g}$ et jusqu'à une LIC de 350 $\mu\text{mol/g}$ (83). La surcharge en fer entraîne une baisse importante du signal par effondrement du temps de relaxation $T2^*$ proportionnelle à l'importance de la surcharge martiale. Il est également possible de mesurer la quantité de graisse intra-hépatique (stéatose) via la différence de signal entre les acquisitions en phase et en opposition de phase (81).

Finalement, si la corrélation avec les résultats de la biopsie hépatique reste variable, l'IRM est donc devenue un examen de choix car non invasif, sensible, spécifique et reproductible. Par ailleurs, elle permet techniquement de mesurer la concentration en fer dans d'autres tissus du corps humain comme le cœur, la rate, l'os, l'hypophyse ou encore du pancréas (81). Néanmoins, si la mesure de la surcharge cardiaque en fer a fait aussi l'état de nombreuses études dans la littérature et est couramment utilisé de nos jours (84), il existe très peu de données à ce jour sur l'analyse des autres organes, et notamment le pancréas.

2. SURCHARGE MARTIALE PRE ALLOHSCT

2.1. Prévalence de la surcharge martiale avant alloHSCT

Il existe une forte prévalence de la surcharge martiale chez les patients atteints d'hémopathies, et cela bien avant la réalisation de l'allogreffe de moelle osseuse. Selon les données de la littérature, celle-ci oscille entre 19 et 88%, selon les critères d'évaluation et les seuils définis. On retrouve fréquemment un taux médian de ferritine entre 1000 et 2000 ng/ml avec une surcharge hépatique en fer estimée entre 3 et 4 mg/g de foie sec (soit 54 à 72 $\mu\text{mol/g}$) sur les IRM hépatique en pondération T2 (Tableau 10).

Tableau 10. Prévalence de la surcharge martiale avant HSCT dans la population adulte

Auteurs	Années	N	Age médian	Critères d'évaluation	Seuil de diagnostic	Prévalence	Médiane
Altes et al ⁸⁵	2002	25	40 ans	Ferritine	300 ng/ml	48 %	-
Armand et al ⁸⁶	2007	590	42 ans	Ferritine	1000 ng/ml	-	930 ng/ml
Pullarkat et al ⁸⁷	2008	190	46 ans	Ferritine	1000 ng/ml	44 %	952 ng/ml
Platzbecker et al ⁸⁸	2008	172	51 ans	Ferritine	1000 ng/ml	33 %	924 µg/l
Mahindra et al ⁸⁹	2009	64	57 ans	Ferritine	1615 ng/ml	29 %	961 ng/ml
Mahindra et al ⁹⁰	2009	222	43 ans	Ferritine	1910 ng/ml	34 %	1433 ng/ml
Bazuaye et al ⁹¹	2012	230	45 ans	Ferritine	1342 ng/ml	50 %	-
Armand et al ⁷²	2011	48	47 ans	Ferritine	400 ng/ml	88 %	1549 ng/ml
				Ferritine	1000 ng/ml	69 %	
				Ferritine	2500 ng/ml	23 %	
				IRM hépatique	1,8 mg/g	85 %	3,1 mg/g
				IRM hépatique	5 mg/g	42 %	
				IRM hépatique	7 mg/g	19 %	
Sivgin et al ⁹²	2012	84	28 ans	Ferritine	1000 ng/ml	61 %	-
Wermke et al ⁷³	2012	88	58 ans	Ferritine	400 ng/ml	96,6%	1928 ng/ml
				IRM hépatique	7 mg/g	50 %	7 mg/g
Trottier et al ⁷⁰	2013	88	52 ans	IRM hépatique	1,8 mg/g	68 %	4,3 mg/g
				IRM hépatique	5 mg/g	26 %	
Sivgin et al ⁹³	2016	50	34 ans	Biopsie hépatique	Grade > 2	56 %	-
Sivgin et al ⁷⁴	2016	165	40 ans	Ferritine	500 ng/ml	48,5 %	-
Thambiah et al ⁹⁴	2016	106	30 ans	Ferritine	1000 ng/ml	87,5 %	2423 ng/ml

Dans la population pédiatrique, c'est aussi un peu plus de la moitié des patients qui présentent une surcharge martiale après évaluation par IRM (75).

2.2. Étiologies de la surcharge martiale avant alloHSCT

La surcharge systémique en fer est un défi courant chez les patients atteints de maladies hématologiques qui présente fréquemment une érythropoïèse inefficace, des traitements par chimiothérapie cytotoxique et une éventuelle dépendance aux transfusions de globules rouges (CGR). On retrouve ainsi fréquemment une surcharge en fer post-transfusionnelle dans les thalassémies, les anémies aplasiques, les syndrome myélodysplasiques et la drépanocytose. Il en est de même pour les patients qui ont besoin d'une HSCT et qui reçoivent de grandes quantités de CGR, avant et pendant la période de transplantation, augmentant ainsi la charge potentielle en fer (95).

Les besoins transfusionnels sont effectivement importants lors de la prise en charge initiale de l'hémopathie et avant la récupération hématologique après greffe de CSH. Un culot de globules rouges contient pour mémoire 200 mg de fer et 20 CGR entraînent une saturation du système réticulo-endothélial. Une surcharge martiale post-transfusionnelle cliniquement significative doit être évoquée après transfusion de plus de 20 CGR et/ou lorsque la ferritinémie est supérieure à 1000 ng/ml (68).

En conséquence, la charge en fer augmente de façon constante au cours de la maladie, ce qui entraîne une surcharge systémique en fer présente chez presque tous les patients au moment de l'HSCT. D'après l'analyse de la littérature, il existe même une corrélation positive entre la présence d'une surcharge martiale et le nombre de transfusion reçues par le patient avant greffe de moelle osseuse (Tableau 11). La charge transfusionnelle d'au moins 20 CGR prédirait une LIC élevée (≥ 125 $\mu\text{mol/g}$) avec une sensibilité de 79,5% et une spécificité de 75,9% (73).

Tableau 11. Corrélation entre le taux de ferritinémie et le nombre de CGR reçus par patients (études publiées entre 2007 et 2017)

Auteurs	Années	N	Population	Age médian	Nombre de CGR pré-HSCT (médiane)	Paramètres étudiés	Corrélation
Rose et al ⁹⁶	2007	65	Adulte	36 ans	18 (0-77)	Ferritine	r = 0,81 ***
						IRM hépatique	r = 0,84 ***
Armand et al ⁷²	2011	48	Adulte	47 ans	20 (0-77)	Ferritine	r = 0,81 (ND)
						IRM hépatique	r = 0,85 ***
Bazuaye et al ⁹¹	2012	65	Adulte	45 ans	18 (0-97)	Ferritine	r = 0,47 ***
Wermke et al ⁷³	2012	88	Adulte	58 ans	22 (1-127)	Ferritine	r = 0,64 ***
						IRM hépatique	r = 0,67 ***
Maximova et al ⁷⁵	2017	44	Pédiatrie	8 ans	21 (0-78)	IRM hépatique	r = 0,68 ***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

2.3. Pronostic de la surcharge martiale avant alloHSCT

Il a été démontré il y a quelques années que la présence d'une surcharge hépatique en fer chez les patients souffrant d'une bêta-thalassémie et ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse, était un véritable facteur pronostique défavorable (97). Ceci est également le cas chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse pour traitement d'une hémopathie maligne (98). En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une association entre la présence d'un taux élevé de ferritine pré-HSCT et le pronostic défavorable de ces patients allogreffés (survie générale et sans récurrence, GVHD, infections).

2.3.1 Morbi-mortalité

De nombreux auteurs ont rapporté que les taux élevés de ferritine sérique avant l'HSCT étaient associés à une incidence accrue de morbidité et de mortalité après une alloHSCT (Tableau 12).

Dans une étude incluant 222 patients, une ferritine pré-transplantation supérieure à 1910 µg/l était associée à une survie globale plus faible, une survie sans rechute plus faible, et une augmentation de la mortalité par rechute (90). Dans une cohorte de 357 patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ayant bénéficié d'une alloHSCT par conditionnement myéloablatif, les antécédents de transfusions pré-HSCT étaient associés à une diminution de la survie globale (RR = 1,76) et une augmentation de la mortalité sans rechute (RR = 1,70). De même, le taux de ferritine sérique avant la transplantation avait un effet significatif sur la survie globale et la mortalité sans rechute (99). D'autres auteurs n'ont néanmoins pas observé de telles associations (70,94,100)

Tableau 12. Pronostic de la surcharge martiale avant alloHSCT

Auteurs	Années	N	Age médian	Critères d'évaluation	Seuil	Suivi	Survie générale	Survie sans récurrence
Altes et al ⁸⁵	2002	25	40 ans	Ferritine	300 ng/ml	-	RR = 4,7	-
Pullarkat et al ⁸⁷	2008	190	46 ans	Ferritine	1000 ng/ml	7 mois	OR = 2,28	-
Platzbecker et al ⁸⁸	2008	172	51 ans	Ferritine	1000 ng/ml	37 mois	38% vs 55%	-
					2500 ng/ml		28% vs 50%	-
Mahindra et al ⁹⁰	2009	222	43 ans	Ferritine	1910 ng/ml	84 mois	HR = 1,82	HR = 1,75
Mahindra et al ⁸⁹	2009	64	57 ans	Ferritine	1615 ng/ml	19 mois	HR = 2,74	-
Lim et al ¹⁰⁰	2010	99		Ferritine	1500 ng/ml	-	HR = 2,00	-
Sivgin et al ⁹²	2012	84	28 ans	Ferritine	1000 ng/ml	-	HR = 2,46	HR = 2,9
Trottier et al ⁷⁰	2013	88	52 ans	IRM hépatique	1,8 mg/g	12 mois	NS	-
					5 mg/g		NS	-
					Ferritine		1000 ng/ml	NS
Sivgin et al ⁷⁴	2016	50	34 ans	Biopsies hépatiques	Grade 2-4	80 mois	HR = 5,92	NS
Thambiah et al ⁹⁴	2016	106	30 ans	Ferritine	1000 ng/ml	50 mois	NS	-

2.3.2 GVHD

L'association entre une hyperferritinémie pré-HSCT et le risque de survenue d'une GVHD est controversé. En effet, une hyperferritinémie supérieure à 1000 ng/ml a été associée à la survenue d'une GVHD aigue dans une unique étude (OR = 3,11) (87), mais non confirmée par la suite (88,93).

Par ailleurs, alors que l'incidence de la GVHD chronique était augmentée chez les patients atteints de surcharge hépatique en fer dans deux études (88,99), au contraire Mahindra et al suggéraient que la surcharge systémique en fer était associée à une baisse du risque de GVHD (HR = 0,83) (90). Globalement, les autres études n'ont pas constaté d'association significative entre surcharge en fer et une GHVD chronique (70,100,101).

2.3.3 Infections

Une association significative a été mise en évidence entre une ferritinémie pré-HSCT supérieur à 1000 ng/ml et la survenue de septicémie (OR = 1,99) (72). Une autre étude confirmait cette tendance, avec une augmentation significative de survenue d'infections (71,4% vs 28,6%) dans le groupe de patient avec hyperferritinémie (92).

3. SURCHARGE MARTIALE POST ALLOHSCT

3.1. Prévalence de la surcharge martiale post alloHSCT

Malgré l'arrêt fréquent des besoins transfusionnels post-HSCT, il persiste une forte prévalence de la surcharge martiale dans les premières années suivant l'allogreffe (Tableau 13).

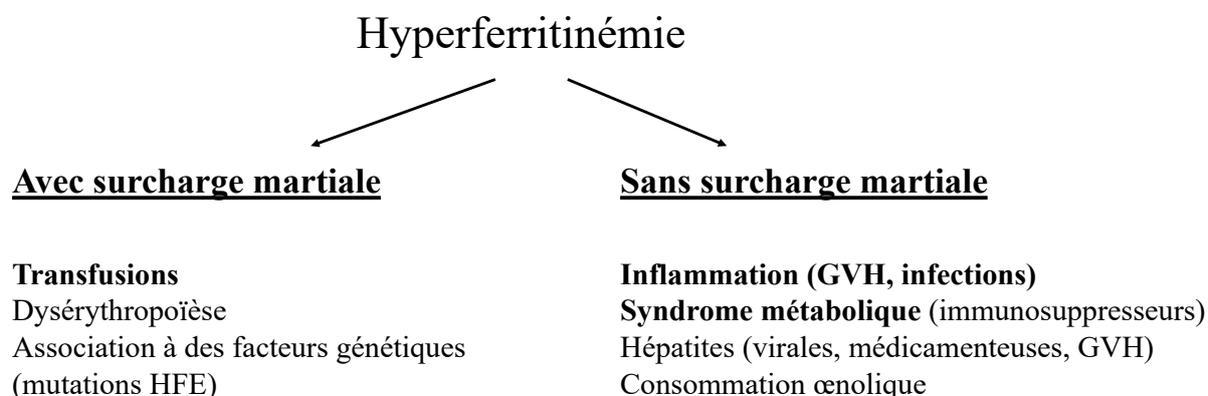
Tableau 13. Prévalence de la surcharge martiale après HSCT dans la population adulte et pédiatrique

Auteurs	Années	N	Age médian	Critères d'évaluation	Suivi	Seuil	Prévalence	Médiane
McKay et al ¹⁰²	1996	76	-	Ferritine	12 mois	-	88 %	-
Iqbal et al ¹⁰³	1996	22	-	Biopsies hépatiques	-	-	91 %	-
Strasser et al ¹⁰⁴	1998	10	35 ans	Biopsies hépatiques*	2 mois	9 mg/g	100 %	43 mg/g
Altes et al ¹⁰⁵	2002	25	40 ans	Ferritine	12 mois	300 ng/ml	48 %	-
Altes et al ⁸⁵	2004	59	41 ans	Biopsies hépatiques*	-	5,6 mg/g 11,2 mg/g	70 % 29 %	7,7 mg/g
Rose et al ⁹⁶	2007	65	36 ans	Ferritine	21 mois	-	58 %	532 ng/ml
				IRM hépatique		1,8 mg/g	96 %	6,5 mg/g
Majhail et al ⁷¹	2008	56	50 ans	Ferritine	28 mois	1000 ng/ml	34 %	-
				IRM hépatique		1,8 mg/g	32 %	7,0 mg/g
				IRM hépatique		5 mg/g	23 %	
Chotsampancharoen et al ¹⁰⁶	2009	133	-	Ferritine	12 mois	110 ng/ml	93 %	1158 ng/ml
Majhail et al ¹⁰⁷	2010	147	-	Ferritine	22 mois	1000 ng/ml	18 %	-
				IRM hépatique		1,8 mg/g	18 %	10,1 mg/g
				IRM hépatique		5 mg/g	13 %	
Sirvent et al ¹⁰⁸	2017	384	8 ans	Ferritine	120 mois	350 ng/ml	42 %	1038 ng/ml
				Ferritine		1000 ng/ml	13 %	

*biopsies hépatiques post-mortem

3.2. Étiologies de la surcharge martiale post alloHSCT

Il existe plusieurs causes à la persistance d'une hyperferritinémie après HSCT (Figure 1).



*Figure 1. Étiologies de l'hyperferritinémie après HSCT
(D'après Brissot et al, 2012)*

Tout d'abord, apparaît ou persiste une véritable surcharge hépatique en fer post-transfusionnelle en raison de la réalisation fréquentes de transfusions sanguines dans le cadre de la procédure de la HSCT en elle-même mais aussi pour la prise en charge de l'hémopathie sous-jacente ou dans le cadre des complications de l'allogreffe (chimiothérapie, GVHD, infections opportunistes, hépatites virales...). De manière intéressante, il a été mis en évidence que la surcharge hépatique en fer post-transfusionnelle était plus précoce après réalisation d'une allogreffe de moelle osseuse, dès l'ordre de 50-60 unités de CGR transfusés, contre 100-150 unités de CGR dans la population générale (17,102).

Comme indiqué ci-dessus (Cf. Généralités sur la surcharge martiale), l'hyperferritinémie peut être aussi secondaire à la coexistence d'autres situations fréquentes après alloHSCT comme la survenue d'une GVHD, d'une infection, ou encore d'une hépatite virale, qu'il est donc impératif d'éliminer (98) (figure 2).

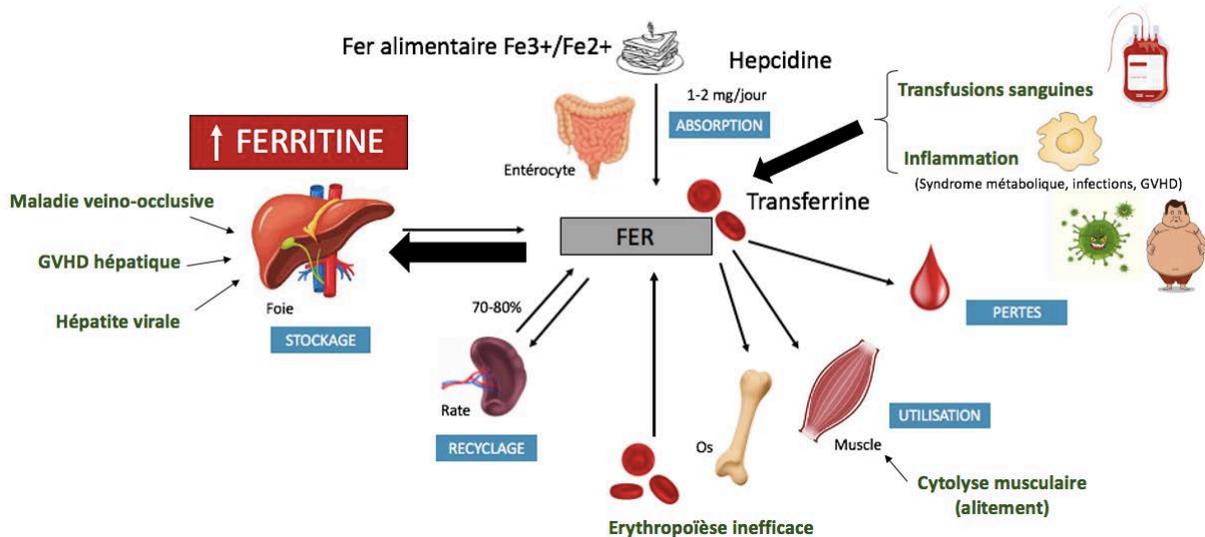


Figure 2. Étiologies de la surcharge martiale après alloHSCT

3.3. Évolution de la surcharge martiale post alloHSCT

A distance de l'HSCT, la surcharge martiale a globalement tendance à diminuer. Une étude incluant 384 patients a ainsi montré une décroissance progressive du pourcentage de patients présentant une hyperferritinémie > 350 ng/ml à distance de l'allogreffe de moelle avec une corrélation négative entre les taux de ferritine et le moment de son dosage dans la période post-HSCT. Dans cette étude, on observait chez les 68 patients présentant une surcharge martiale, et n'ayant bénéficié d'aucun traitement de déplétion, une diminution spontanée du taux de ferritinémie de 883 ng/ml à 581 ng/ml en moyenne entre la première et la dernière évaluation avec un intervalle moyen de 3,68 ans (108).

Une autre étude observait au contraire une tendance à l'augmentation de la surcharge martiale à 12 mois post-allogreffe de moelle avec, chez les patients présentant déjà une surcharge martiale pré-HSCT, une augmentation de la surcharge hépatique évaluée par IRM hépatique 12 mois après l'HSCT de 2,1 mg/g en moyenne (70).

Dans une étude menée sur 151 patients thalassémiques ayant bénéficiés d'une HSCT, il était montré une diminution des concentrations sériques de ferritine et une lente augmentation de la

capacité de liaison du fer non lié (NTBI) au cours des années suivant la transplantation. Chez les patients du groupe à faible risque (sans hépatomégalie ni fibrose portale sous-jacente), le bilan martial se normalisait mais il restait anormal 7 ans après la transplantation dans le groupe à risque modéré (ceux avec un ou deux facteurs de risque) et très anormale dans le groupe à haut risque (les trois facteurs de risque) (109)

Si la surcharge martiale aurait donc tendance à diminuer spontanément, il n'en reste pas moins que les patients présentant une surcharge martiale pré-HSCT gardent une surcharge martiale post-HSCT significativement supérieure aux autres patients sans surcharge martiale initiale (71) et que cette surcharge martiale peut ainsi perdurer de nombreuses années après l'allogreffe de moelle. Cela est bien expliqué par le métabolisme du fer chez l'homme impliquant une élimination naturelle faible du fer.

3.4. Traitement de la surcharge martiale post-alloHSCT

Chez les patients présentant une hémochromatose génétique, il a été suggéré que l'initiation précoce de la phlébotomie peut améliorer la sécrétion d'insuline et limiter la progression de la maladie (bien que les lésions des cellules β et le défaut de sécrétion d'insuline peuvent parfois être irréversibles chez les personnes présentant une maladie avancée) (110). Les sociétés savantes recommandent donc de maintenir le taux de ferritine entre 50 et 100 $\mu\text{g/l}$ chez les patients atteints d'hémochromatose génétique. Le traitement d'attaque consiste à pratiquer des saignées hebdomadaires de 400 à 500 ml en moyenne, durant 1 à 2 ans en fonction de la surcharge en fer. L'objectif est d'obtenir une ferritinémie proche de 50 ng/ml (111).

Néanmoins, la réalisation des phlébotomies peut être délicate chez les patients allogreffés porteurs d'une hémochromatose post-transfusionnelle puisqu'il peut persister

parfois une anémie associée contre-indiquant leur réalisation. Ainsi, le recours à un traitement chélateur du fer (déférasirox ou déféroxamine) a été étudié dans de nombreuses études.

Deux études prospectives ont évalué l'innocuité et l'efficacité du déférasirox chez 76 et 30 patients respectivement ayant bénéficié d'une alloHSCT (112,113). Le déférasirox a été administré à une dose initiale de 10 mg/kg par jour avec des ajustements posologiques en fonction de l'efficacité. La ferritinémie a ainsi diminué de 2045 à 957 ng/ml dans la première étude (112). Dans la seconde étude, le déférasirox a également permis une réduction significative de la ferritine sérique (de 1440 à 755,5 ng/ml) et de la concentration de fer hépatique (de 14,5 à 4,6 mg/g de foie sec) après 12 mois de traitement (113).

Dans une troisième étude plus récente (n=16), le déférasirox a été instauré à une dose de 5 mg/kg et a été augmentée à 7,5 et 10 mg/kg toutes les 4 semaines, en l'absence d'effets indésirables. La valeur moyenne de la ferritinémie a diminué de 1560 ng/ml avant le traitement à 1285 ng/ml après le traitement (114).

Ainsi, bien que le nombre de sujets soit faible dans l'ensemble de ces études, le déférasirox à faible dose (10 mg/kg/jour) peut être une alternative efficace pour les survivants d'une alloHSCT avec surcharge en fer et qui ne peuvent pas subir de phlébotomie. D'autant qu'une étude menée sur 128 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde traités par déférasirox a montré que celui-ci réduisait de manière significative la mortalité par rechute, entraînant une meilleure survie par rapport aux patients ne recevant pas de déférasirox, en partie grâce à la restauration des effets GVL (115). Des études suggèrent en effet que la dérégulation du métabolisme du fer et l'accumulation d'un excès de fer sont étroitement associées à la progression de la leucémie (116–118).

Les effets secondaires des traitements chélateurs du fer sont cependant non négligeables et doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique. Dans une étude allemande récente menée chez 406 patients présentant une surcharge en fer transfusionnelle, la survenue d'événements indésirables était la principale raison d'abandon du traitement (23%). Les événements indésirables les plus fréquents sous chélateur du fer sont la diminution de la clairance de la créatinine, l'augmentation de la créatininémie, les nausées et la diarrhée (119). Ils semblent liés à la dose de traitement utilisé (112). De plus, le principal inconvénient du déféroxamine est sa voie d'administration sous-cutanée qui est très contraignante (douleurs et rougeurs aux points d'injections) et nécessite la plupart du temps de faire appel à un auxiliaire paramédical à domicile. Quant au déférasirox, administré en une prise quotidienne orale unique, il nécessite une surveillance stricte du bilan biologique toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis tous les mois, en particulier pour surveiller la fonction rénale et la fonction hépatique (68).

Les recommandations actuelles de la Société francophone de transplantation de moelle osseuse et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) publiées en 2016 préconisent donc de prévenir d'autant que possible l'apparition d'une surcharge en fer préHSCT en diminuant au maximum le nombre de transfusions avant la greffe (seuil transfusionnel inférieur à 8 g/dl) ou en préconisant une chélation en cas de transfusions multiples avec objectif de ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml. En post greffe, un traitement par érythropoïétine recombinante peut être une alternative, notamment en cas d'insuffisance rénale associée contre-indiquant le déférasirox, pour toujours limiter le nombre de transfusions sanguines et favoriser la réalisation des saignées en première intention (68).

Par analogie avec l'hémochromatose génétique, il est recommandé de traiter rapidement les patients présentant une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml et une surcharge en fer démontrée à l'IRM hépatique $> 5 \text{ mg/g}$ ($> 90 \text{ } \mu\text{mol/g}$) à conditions qu'ils aient une espérance de vie supérieure à 1 an. Idéalement, le traitement devrait débuter entre 6 et 12 mois après l'HSCT. Le premier choix thérapeutique est le recours aux saignées puisqu'il s'agit d'une technique peu coûteuse et dénuée d'effets secondaires. Mais néanmoins celles-ci ne sont possibles que si l'hémoglobine est supérieure à 11,5 g/dl. La seconde option thérapeutique est l'administration de chélateurs du fer (déféroxamine ou déférasirox). L'objectif thérapeutique est néanmoins différent de celui de l'hémochromatose primitive avec un taux de ferritine idéal inférieur à 500 ng/ml si la saturation de la transferrine est normalisée, et inférieur à 300 ng/ml si la saturation de la transferrine reste élevée (68).

L'IRM hépatique, en raison de son coût et de sa disponibilité, ne fait actuellement pas partie des outils systématiques recommandés dans le diagnostic et l'évolution de la surcharge en fer post alloHSCT. Il est cependant de plus en plus utilisé en pratique courante pour quantifier la surcharge en fer après l'alloHSCT voire même confirmer la désaturation hépatique à la fin du traitement par saignées.

Chapitre 3. SYNDROME METABOLIQUE, ALLOHSCT ET SURCHARGE MARTIALE

Depuis l'avènement de l'allogreffe de moelle osseuse, le pronostic vital des patients atteints de pathologies hématologiques s'est nettement amélioré, laissant apparaître de nouvelles complications à long terme. Parmi ces complications, la survenue d'un syndrome

métabolique a été très largement décrite dans de nombreux articles scientifiques, avec toutes les implications métaboliques et cardio-vasculaires que cela engendre.

Les troubles du métabolismes glucidiques sont habituellement séparés en 3 groupes distincts définis précisément en Annexe 5 :

- L'hyperglycémie à jeun
- L'intolérance aux hydrates de carbone
- Le diabète sucré

Quant au syndrome métabolique, sa définition, sa prévalence, ses complications (notamment cardiovasculaire), sa physiopathologie et les méthodes d'évaluation sont également résumés dans l'Annexe 5.

1. SYNDROME METABOLIQUE EN CANCERO-HEMATOLOGIE

1.1. Syndrome métabolique en oncologie pédiatrique

Dès 1996, il a été montré que les survivants d'un cancer infantile avaient des glycémies et des insulïnémies à jeun plus élevées et des taux de cholestérol HDL inférieurs à ceux des sujets témoins de même âge. Ces patients avaient aussi un risque accru de développer une obésité (OR = 4,5) et donc un risque accru de développer un syndrome métabolique (120). L'irradiation corporelle totale et l'adiposité abdominale sont des facteurs de risque indépendants pour le développement d'un hyperinsulinisme, d'une intolérance aux hydrates de carbone ou encore d'un diabète sucré chez ces patients (121).

En effet, il est connu depuis longtemps que les enfants et les jeunes adultes traités par radiothérapie corps-entier (TBI) ou abdominale ont un risque accru de résistance à l'insuline et

de diabète sucré, et ce quel que soit la pathologie oncologique initiale (122,123), en lien avec l'irradiation pancréatique (relation dose-réponse entre l'exposition aux rayonnements du pancréas et le risque ultérieur de diabète) (122). De plus, le conditionnement par TBI induirait une dysfonction endothéliale progressive responsable d'une aggravation de l'insulinorésistance favorisant l'apparition des perturbations du métabolisme du glucose et des lipides (124).

Parmi les cancers infantiles, la leucémie aiguë lymphoïde (LAL) est notamment bien connue pour prédisposer au développement du syndrome métabolique chez l'enfant (125,126). Il s'agit, avec les tumeurs cérébrales et les lymphomes, d'un des cancers les plus fréquents chez les jeunes enfants et adolescents en Europe. Une étude menée chez 75 survivants d'une leucémie aiguë infantile a mis en évidence que 60% des sujets traités par irradiation cérébrale, contre 20% de ceux qui ne l'étaient pas, présentaient 25 ans après l'HSCT, 2 ou plus des 5 composants du syndrome métabolique. L'irradiation cérébrale était fortement liée à une insuline à jeun plus élevée, une obésité abdominale et une dyslipidémie, en particulier chez les femmes (127). Mais tous les survivants d'une LAL infantile sont également à risque de syndrome métabolique, même lorsqu'ils ne sont pas traités par HSCT ou irradiation cérébrale (128).

1.2. Syndrome métabolique en cancérologie adulte et transplantation d'organes

Il est en de même dans la population adulte et chez les receveurs d'une transplantation d'organe solide. Par rapport aux groupes témoins sains, les survivants d'un cancer à l'âge adulte présentent un risque accru de syndrome métabolique (OR = 1,84) (129). De plus, selon de nombreuses études, les corticostéroïdes, la cyclosporine A et les thérapies anticancéreuses favorisent le développement d'un syndrome métabolique chez des patients après transplantation d'organes ou cancers solides (130,131). Si la présence d'un syndrome métabolique contribuerait à la survenue de certains cancers, le syndrome métabolique a été surtout associé à

une altération du pronostic avec une augmentation du risque de récurrence et une baisse de la survie globale (132).

1.3. Syndrome métabolique en hématologie

Une méta-analyse par sous-groupe selon le type de cancers réalisée en 2012 a révélé que les survivants d'un cancer à l'âge adulte atteints d'hémopathies malignes (LAL, LAM, LNH, LMC) non traitées par HSCT présentaient un risque accru de syndrome métabolique comparé aux autres types de cancers (OR = 1,94) (129). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une seconde méta-analyse de 2015 (OR = 2,03) (133). Plus particulièrement, une association positive significative a été observée chez les patients ayant reçu une HSCT (OR= 2,40) (133).

Ainsi, les patients atteints de cancers, notamment d'hémopathie maligne traitée par HSCT, ont un fort risque de développer un syndrome métabolique quel que soit leur âge.

2. SYNDROME METABOLIQUE ET ALLOGREFFE DE CSH

La première étude sur la prévalence du syndrome métabolique après alloHSCT été publié il y a 20 ans par Taskinen et al (134). L'étude était basée sur 23 survivants de la LAL pédiatrique ayant subi une allogreffe de moelle osseuse. Une hyperinsulinémie, une intolérance aux hydrates de carbone, une hypertriglycéridémie, un faible taux d'HDL cholestérol et une obésité abdominale étaient plus fréquentes chez les patients ayant bénéficié d'une HSCT que dans le groupe non HSCT. Des composants du syndrome métabolique ont été trouvés chez 39% des survivants de l'HSCT versus 8% des témoins leucémiques et 0% des témoins sains. Une augmentation de la prévalence de l'obésité et de la résistance à l'insuline chez les survivants de LAL pédiatriques recevant une HSCT a également été démontrée (134,135). Ainsi, dès les années 2000, Socié s'est demandé si le syndrome métabolique pouvait devenir un nouvel effet tardif de l'allogreffe de moelle osseuse (136).

2.1. Prévalence et particularités biologiques du syndrome métabolique post alloHSCT

La prévalence du syndrome métabolique post-HSCT est non négligeable, variant entre 9 et 33 % chez les survivants d'une alloHSCT durant l'enfance, et entre 34 à 49 % chez les survivants à l'âge adulte après un délai de suivi médian de 5 à 25 ans (Tableau 14), avec une augmentation progressive du risque de survenue de syndrome métabolique avec l'âge, pouvant survenir de nombreuses années après l'allogreffe de moelle osseuse. À 25 ans, l'incidence cumulée du syndrome métabolique serait de 13,4% et atteignait 26,4% à 30 ans, chez les enfants allogreffés (137).

Parmi les 5 composants du syndrome métabolique défini par le NCEP-ATPIII, on constate selon de nombreuses études une prédominance du critère hypertriglycémie (entre 13 et 63%) et baisse du HDL cholestérol (entre 32 et 98%) (Tableau 15). Le syndrome métabolique que présente les survivants de l'alloHSCT semble en effet différent de celui présenté par la population générale, avec une plus forte présence d'une adiposité abdominale (présente dans plus de 70% des cas) (138,139), sans augmentation de l'IMC (IMC médian < 25 kg/m²), une élévation quasi constante des triglycérides (présente dans 83 à 90% des cas) (138,140), associées à une augmentation des taux d'insulinémie à jeun (140–142), de leptinémie (141,142) et un HOMA-IR plus élevés chez les patients avec syndrome métabolique (140,141,143). Ils présentaient également plus de microalbuminurie pathologique (144).

Par ailleurs, le diabète surviendrait chez 7% à 41% des patients après HSCT allogéniques (32,144–146). La prévalence de la dyslipidémie est décrite entre 9 et 61 % des survivant d'HSCT (32,39,147). La prévalence de l'obésité est néanmoins faible, estimée à environ 4% (39).

Tableau 14. Prévalence du syndrome métabolique après alloHSCT (selon la définition du NCEP-ATPIII)

Auteurs	Année	N	Age médian	Délai médian d'évaluation	Prévalence du syndrome métabolique	Risque relatif par rapport à la population générale
Gurney et al ¹²⁷	2006	75	30 ans (Pédiatrie)	25 ans	16,6%	NS
Annaloro et al ¹⁴¹	2008	85	46 ans	5 ans	34%	RR = 2,6
Majhail et al ¹⁴⁴	2009	86	50 ans	3 ans	49%	RR = 2,2
Chow et al ¹⁴⁰	2010	26	15 ans (Pédiatrie)	6 ans	23%	OR = 22,99
Oudin et al ¹⁴⁸	2011	184	21 ans (Pédiatrie)	15 ans	9,2%	-
Paris et al ¹³⁸	2012	69	13 ans (Pédiatrie)	4 ans	32%	RR = 3,5
Nottage et al ¹⁴³	2014	784	32 ans (Pédiatrie)	26 ans	33,6%	RR = 1,76
Oudin et al ¹³⁷	2015	170	25 ans (Pédiatrie)	14,5 ans	17,1%	-
Maximova et al ⁷⁵	2017	44	8,5 ans (Pédiatrie)	6 mois	43,2%	-
Oudin et al ¹³⁹	2018	1025	24 ans (Pédiatrie)	16 ans	10,3%	OR = 2,49

Tableau 15. Prévalence de chacun des composants du syndrome métabolique après alloHSCT

Auteurs	Année	N	Age médian	IMC médian	↑ TG	HTA	↑ PA	↑ GAJ	↓ HDLc	Syndrome métabolique
Gurney et al ¹²⁷	2006	75	30 ans	23,6 kg/m ² (17,7-29,5)	63 %	21 %	42 %	10 %	63 %	16,6%
Majhail et al ¹⁴⁴	2009	86	50 ans	27,0 kg/m ² (17,3-43,7)	58 %	56 %	44 %	41 %	41 %	49 %
Oudin et al ¹⁴⁸	2011	184	21 ans	22,1 kg/m ² (15,9-39,1)	13%	25%	14,5%	6%	32%	9,2 %
Paris et al ¹³⁸	2012	69	13 ans	-	70%	19%	48%	13%	98%	32%
Nottage et al ¹⁴³	2014	784	32 ans	-	28%	46%	40%	31%	45%	34%
Oudin et al ¹³⁷	2015	170	25 ans	22,6 kg/m ² (17,9-27,3)	29,6 %	30%	15,1%	17,2%	36,4%	17,1%
Oudin et al ¹³⁹	2018	1025	24 ans	23,7 kg/m ² (18,9-28,4)	14%	34%	17%	-	-	10,3%

2.2. Facteurs de risque de survenue d'un syndrome métabolique post alloHSCT

D'après l'analyse de la littérature, de nombreux facteurs de risque ont été évalués comme potentiellement associés de la survenue d'un syndrome métabolique post alloHSCT.

2.2.1 Age pré-HSCT et syndrome métabolique

Tout d'abord, l'âge lors de la réalisation de l'alloHSCT ne semble pas être un facteur de risque associé à la survenue d'un syndrome métabolique avec des résultats discordants dans 3 grandes études (141,144,149). En effet, seule une étude menée chez 169 patients allogreffés (âge médian de 5 ans) retrouvait un risque relatif de 1,15 à la limite de la significativité (149).

2.2.2 IMC pré-HSCT et syndrome métabolique

Certains auteurs ont montré que l'IMC pré alloHSCT pourrait influencer la survenue d'un syndrome métabolique post alloHSCT (137,138), avec notamment une augmentation de la glycémie à jeun et du périmètre abdominal (137).

2.2.3 Conditionnement par TBI et syndrome métabolique

Il est en de même avec le conditionnement par irradiation corporelle totale (TBI), qui augmentent fortement le risque de survenue d'un syndrome métabolique post alloHSCT dans toutes les études, en le multipliant par 2 à 9 en moyenne. Tout comme le risque d'hyperglycémie à jeun et de diabète, qui semble être multiplié quant à lui par 3 à 6 chez les patients ayant reçu une TBI (Tableau 16).

Tableau 16. Conditionnement par TBI et survenue d'un syndrome métabolique après alloHSCT

Auteurs	Année	N	Age médian	Syndrome métabolique	Paramètres modifiés du syndrome métabolique				
					TG	GAJ	HDLc	PA	HTA
Gurney et al* ¹²⁷	2006	75	30 ans	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Baker et al ¹⁴⁶	2007	1089	39 ans	-	-	OR = 3,42	-	-	NS
Oudin et al ¹⁴⁸	2011	184	21 ans	OR = 3,9	OR = 4,5	OR = 6,1	OR = 2,5	NS	NS
Bajwa et al ¹⁴⁹	2012	160	5 ans	OR = 9,2	OR = 8,8	-	-	-	OR = 10,1
Nottage et al* ¹⁴³	2014	784	32 ans	RR = 1,88	RR = 2,71	NS	RR = 1,50	NS	NS
Oudin et al ¹³⁷	2015	170	25 ans	NS	NS	OR = 4,7	NS	NS	NS
Oudin et al ¹³⁹	2018	1025	24 ans	OR = 6,26	-	-	-	-	-

*Irradiation cérébrale (SNC) uniquement

Ceci a en effet été confirmé dans une grande étude récente menée sur 1025 jeunes patients traités pour une leucémie aiguë qui retrouve un risque relatif multiplié par 6 de survenue d'un syndrome métabolique chez les patients allogreffés avec conditionnement par TBI comparativement à ceux allogreffés sans TBI et à ceux traités par chimiothérapie avec ou sans irradiation cérébrale (SNC) associée (139) (Tableau 17).

Tableau 17. Prévalence du syndrome métabolique en fonction du type de traitement de l'hémopathie (D'après Oudin et al, 2018)

	Syndrome métabolique (%)	OR
Chimiothérapie seule	6,6 %	1,68
Chimiothérapie + irradiation SNC	12,6 %	2,32
HSCT sans TBI	9,1 %	NS
HSCT avec TBI	23,2 %	6,26

2.2.4 GVHD et syndrome métabolique

La survenue d'un GVHD aigüe ou chronique n'aurait pas d'influence sur la survenue d'un syndrome métabolique post alloHSCT.

Une seule étude menée en 2000 sur 23 patients a retrouvé une association significative entre la survenue d'une GVHD et d'un syndrome métabolique (134). Néanmoins, les autres études menées plus récemment sur des populations plus grandes, adulte et pédiatrique, n'ont pas retrouvé une telle association (138,141,144).

2.2.5 Corticothérapie post-HSCT et syndrome métabolique

L'utilisation de la corticothérapie post-HSCT (notamment dans le cadre du traitement d'une éventuelle GVHD) ne semblent pas non plus favoriser la survenue d'un syndrome métabolique dans la plupart des études.

Une étude menée sur une population de 69 enfants (âge médian lors de la réalisation de l'HSCT de 13 ans) a mis en évidence une survenue plus fréquente du syndrome métabolique en cas d'exposition à la corticothérapie (95% en cas de corticothérapie contre 60% pour les cas contrôle) (138). Cependant, les études menées dans les populations plus âgées ne retrouvaient pas d'association significative (137,143,144,146).

2.2.6 Immunosuppresseurs et syndrome métabolique

Parmi les traitements immunosuppresseurs utilisés dans la prévention de la GVHD, les inhibiteurs de la calcineurine ne semblent pas favoriser la survenue d'un syndrome métabolique selon une étude menée chez un petit effectif de patients (144). Le méthotrexate pourrait cependant être un facteur de risque associé au syndrome métabolique avec un risque relatif néanmoins très faible de 1,24 (une seule étude à la limite de la significativité) (143).

2.2.7 Déficits hormonaux et syndrome métabolique

Peu d'études ont analysé un éventuel lien entre la présence d'un déficit en hormones de croissance et la survenue d'un syndrome métabolique chez l'adulte allogreffe. Dans une étude sur le syndrome métabolique menée chez des adultes survivants d'une LAL infantile, le déficit en GH était associé à des taux d'insuline à jeun plus élevés, à une obésité abdominale et à une dyslipidémie plus importante, néanmoins sans augmentation significative de la survenue d'un syndrome métabolique (127). Cependant, dans une seconde étude menée sur 31 patients

allogreffés, 75% des patients présentant un syndrome métabolique avaient une réponse de GH insuffisante (test dynamique à la GHRH et Arginine ou Clonidine selon l'âge, sans tenir compte de l'IMC des patients), contre 31% de ceux qui n'en souffraient pas (150) (Tableau 18). L'irradiation cérébrale semble fortement associée à la survenue du déficit en GH chez ces jeunes patients, allogreffés ou non (127,142,151). Un traitement par GH diminuerait la survenue d'un syndrome métabolique chez ces patients (152).

Tableau 18. Déficit en GH et survenue d'un syndrome métabolique après allo HSCT

Auteurs	Année	N	Age médian	Syndrome métabolique
Gurney et al * 127	2006	75	30 ans	NS
Taskinen et al 150	2007	31	15 ans	75% vs 31%
Oudin et al 148	2011	184	21 ans	NS
Oudin et al 137	2015	170	25 ans	36% vs 8,3%

**Irradiation cérébrale sans HSCT*

Plusieurs études ont retrouvé également une association hautement significative entre la survenue d'un syndrome métabolique et l'hypogonadisme, à la fois dans la population pédiatrique (134,148) mais aussi chez les adultes transplantés de cellules souches (141) (Tableau 19).

Tableau 19. Hypogonadisme et survenue d'un syndrome métabolique après allo HSCT

Auteurs	Année	N	Age médian	Syndrome métabolique
Taskinen et al 134	2000	23	20 ans	p= 0,04
Oudin et al 148	2011	184	21 ans	22% vs 6,1%
Annaloro et al 141	2008	85	46 ans	p = 0,004
Paris et al 138	2012	69	13 ans	NS

Une unique étude a mis en évidence une tendance à un risque plus élevé de syndrome métabolique chez les patients atteints d'hypothyroïdie (26% vs 7,7%), mais néanmoins sans signification statistique (148) (Tableau 20).

Tableau 20. Hypothyroïdie et survenue d'un syndrome métabolique après HSCT

Auteurs	Année	N	Age médian	Syndrome métabolique
Oudin et al ¹⁴⁸	2011	184	21 ans	NS

2.3. Mécanismes physiopathologiques du syndrome métabolique post alloHSCT

Le mécanisme physiopathologique expliquant la forte prévalence du syndrome métabolique chez ces sujets reste encore méconnu, notamment à cause du faible effectif de chaque étude et de son caractère probablement multifactoriel. Plusieurs hypothèses ont néanmoins été émises.

Il existerait un déséquilibre du système hormonal des adipokines, avec sécrétion de cytokines, entraînant un état inflammatoire chronique associée à une résistance à l'insuline, faisant le lit du syndrome métabolique (141,153). La résistance à l'insuline est en effet le principal mécanisme physiopathologique sous-jacent qui contribue au développement du syndrome métabolique et il a été démontré que les survivants d' HSCT sont plus susceptibles de développer une hypertension artérielle, une dyslipidémie et une résistance à l'insuline (153).

L'utilisation des corticostéroïdes, de la cyclosporine A et des thérapies anticancéreuses ont également été incriminées dans l'apparition secondaire d'un syndrome métabolique en cancérologie. En effet, une méta analyse de 2009 a confirmé le rôle pathogène de l'exposition

prolongée et excessive aux glucocorticoïdes dans la survenue d'un syndrome métabolique dans la population générale (154). Concernant le rôle de la cyclosporine A, une première étude italienne menée sur 296 patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, a retrouvé une prévalence du syndrome métabolique d'environ 44,5%. L'hypertension artérielle ainsi que la dyslipidémie étaient également plus élevées chez les sujets sous Cyclosporine comparativement aux sujets traités par Tacrolimus (155). Une seconde méta-analyse de 2009 réalisée à partir d'études réalisées chez les patients transplantés hépatique retrouvait également que la cyclosporine et les corticoïdes sont les principaux facteurs de risque associé à la survenue d'un syndrome métabolique (156).

En effet, les immunosuppresseurs utilisés dans le suivi post alloHSCT, notamment les anticalcineurines comme le Tacrolimus et la Cyclosporine A, ont des effets indésirables potentielles sur les paramètres métaboliques (Cf. Annexe 2).

3. SYNDROME METABOLIQUE ET SURCHARGE MARTIALE

La surcharge en fer est un facteur de risque bien connu de résistance à l'insuline, mais aussi d'insulinopénie et donc de syndrome métabolique et de diabète de type 2.

Le syndrome métabolique est également une complication bien connue des autres hémopathies non malignes avec surcharge en fer comme la bêta-thalassémie ou de l'hémochromatose génétique.

3.1. Rôle de la surcharge martiale dans la survenue d'un syndrome métabolique

Le lien entre le fer et le diabète a été reconnu pour la première fois dans des conditions pathologiques telles que l'hémochromatose génétique et la thalassémie mais toute pathologie entraînant un niveau élevé de fer entraîne également un risque de diabète (157). Des études épidémiologiques ont en effet mis en évidence un lien entre la surcharge en fer et le syndrome métabolique (158).

3.1.1 Effets du fer sur le métabolisme glucidique

La pathogenèse du diabète de type 2 est encore relativement peu claire, mais il semblerait que le fer joue un rôle direct et causal en induisant un stress oxydatif, une résistance à l'insuline et en interférant avec la sécrétion pancréatique d'insuline. La présence d'une obésité et/ou d'une prédisposition génétique peut représenter un facteur de risque supplémentaire pour le développement d'un trouble métabolique (159).

Une surcharge en fer dans les cellules β pancréatiques peut ainsi provoquer une apoptose et une altération de la fonction des cellules β , entraînant une diminution de la sécrétion d'insuline. Elle peut également contribuer à la résistance à l'insuline (par action directe ou par le biais d'altération des fonctions hépatiques), exacerbant ainsi l'effet d'une carence en sécrétion d'insuline sur la glycémie et la survenue d'un diabète (160).

Altération de la fonction β pancréatique

La surcharge en fer entraîne des dépôts d'hémosidérine ainsi qu'une fibrose des îlots de Langerhans et des acini pancréatiques bien connues depuis les années 1950 (161). Malgré le rôle essentiel du fer, les cellules β des îlots de Langerhans sont en fait très vulnérables aux perturbations de l'homéostasie du fer et notamment aux niveaux élevés de fer sérique libre. La sensibilité des cellules β au stress oxydatif induit par le fer « libre » conduit à leur apoptose et,

par conséquent, à une altération de la synthèse et de la libération d'insuline, induisant une carence en insuline et contribuant au développement du diabète (162,163). L'excès de fer « libre » cause également un état inflammatoire chronique du pancréas (libération de cytokines pro-inflammatoires telles que IL1, TNF alpha et IL6) aggravant la détérioration des cellules β (162). Un modèle de souris homozygote HFE a démontré un défaut de fonction et une apoptose des cellules β qui peuvent être médiées par un stress oxydatif accru (164).

Résistance à l'insuline

Par ailleurs, il existe une certaine intrication entre divers tissus, tels que les macrophages, le tissu adipeux, le foie et les muscles, qui participent au développement d'une insulino-résistance secondaire (160). Les dépôts de fer induisent en effet une résistance à l'insuline en inhibant l'absorption périphérique du glucose dans les tissus adipeux et musculaires et en réduisant la capacité du foie à extraire l'insuline (165).

Résistance à l'insuline au niveau hépatique

Il est également connu depuis longtemps que la fibrose hépatique entraîne une résistance à l'insuline et contribue à ce que certains patients porteurs d'une hépatopathie chronique aient besoin de grandes quantités d'insuline pour obtenir un contrôle glycémique optimal (166). Or, la surcharge en fer entraîne l'apparition d'une cirrhose prouvée par biopsie dans près de 75% des cas, et une fibrose modérée dans 16% des cas d'hémochromatose génétique (167). Ainsi, les dépôts de fer hépatique entraînent secondairement un dysfonctionnement hépatique induisant une résistance à l'insuline.

Résistance à l'insuline au niveau adipocytaire

Un autre facteur qui peut affecter l'interaction entre le métabolisme du fer et celui du glucose est la teneur en fer du tissu adipeux, qui peut moduler la synthèse des adipokines. La surcharge en fer dans les adipocytes induit l'expression de la résistine (168) et de la RBP-4 (Rétinol-Binding Protein 4) (169) et inhibe l'expression de la leptine (170) et de l'adiponectine (171) entre autres, favorisant ainsi la survenue d'une insulino-résistance.

Résistance à l'insuline au niveau musculaire

De plus, une surcharge en fer dans les muscles peut diminuer l'absorption périphérique du glucose via les transporteurs GLUT4.

Résistance à l'insuline et inflammation

L'inflammation des macrophages induite par le déséquilibre de l'homéostasie du fer semble également intervenir dans l'émergence d'une insulino-résistance via la libération de facteurs pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF alpha) (Cf. Annexe 5).

3.1.2 Effets de l'insuline sur le métabolisme du fer

En plus de l'effet potentiel du fer sur l'action de l'insuline, l'insuline peut également affecter le métabolisme du fer. Les données in vitro suggèrent que l'insuline est capable de redistribuer les récepteurs à la transferrine à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption et du stockage du fer dans certaines cellules (172). C'est ainsi qu'on observe régulièrement des perturbations modérées du métabolisme du fer chez les patients métaboliques, appelée communément « hyperferritinémie dysmétabolique ». Elle est la cause la plus fréquente d'élévation de ferritine dans la population générale (135).

Néanmoins, l'hyperferritinémie dysmétabolique est associée à un coefficient de saturation de la transferrine normal, à une hepcidine élevée et à une surcharge hépatique en fer légère avec généralement avec un LIC normal (173). En 2019, l'équipe de Castiella et al., a étudié la concentration en fer du foie chez 276 patients référés pour hyperferritinémie dans six hôpitaux du Pays Basque afin de déterminer s'il y avait des différences entre les patients avec ou sans syndrome métabolique. La comparaison de la concentration moyenne de fer dans le foie des deux groupes (syndrome métabolique vs syndrome non métabolique) n'a révélé aucune différence significative (64).

3.2. Dans la population générale

Dans la population générale tout d'abord, plusieurs études ont suggéré une association statistiquement significative entre les taux de ferritine et le risque de diabète de type 2, même dans les populations en bonne santé.

Ainsi, l'étude prospective cas-témoin de Jiang et al, menée sur 32 826 femmes, a mis en évidence la survenue d'un diabète chez 698 d'entre elles (soit 2%), avec un risque relatif de 2,68 dans le groupe avec ferritinémie supérieure à 107 ng/ml (174). Ces données ont été confirmées dans une cohorte de 360 patients (58% d'homme, 42% de femme). Comparé au quartile le plus bas de ferritine (ferritine < 40 ng/ml), il y avait un risque sept fois plus élevé de survenue de diabète dans le groupe de ferritine cliniquement élevé (ferritine > 300 ng/ml pour les hommes et ferritine > 150 ng/ml pour les femmes) après ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC. Un ajustement pour les facteurs inflammatoires a légèrement atténué l'association, mais le risque est resté nettement élevé (OR = 6,0) (175). De nombreuses méta-analyses publiées plus récemment suggèrent également que l'hyperferritinémie est significativement associée à un risque accru de DT2 avec un risque relatif variant de 1,60 à 2,30 même après ajustement

pour les marqueurs inflammatoires (176,177). La différence moyenne indiquait des niveaux de ferritine plus élevés de 43,54 ng/ml chez les personnes diabétiques de type 2 (176).

3.3. Chez les patients atteints de béta thalassémie

Il en est de même chez les patients atteints de béta-thalassémie, où les caractéristiques du syndrome métabolique ont également été décrites (178).

Selon une revue de la littérature récente, la prévalence du diabète sucré dans cette population varie entre 1 et 27% (179), celle de l'intolérance aux hydrates de carbone entre 2 et 38% (180) et celle de l'hyperglycémie à jeun entre 8 et 25% (179). Les pourcentages les plus élevés de diabète sucré semblent survenir dans les deuxièmes et troisièmes décennies de la vie (179). La survenue des troubles métaboliques semble liée à un certain nombre de facteurs comme l'âge, la sévérité de la thalassémie, le nombre de transfusion sanguine, l'efficacité du traitement par chélateur du fer, ainsi que le taux de ferritinémie et de surcharge hépatique en fer (179,181).

Dans une étude rétrospective de 92 patients atteints de thalassémie (âge médian 36 ans), un taux de ferritinémie $> 1250 \mu\text{g/l}$ et $> 2000 \mu\text{g/l}$ était significativement associé à un risque de survenue de diabète (OR = 14,8) (181).

En effet, les patients porteurs d'une thalassémie peuvent présenter un hyperinsulinisme secondaire au dysfonctionnement hépatique provoqué par la surcharge hépatique en fer, ou encore, une hépatite aigüe ou chronique liée aux transfusions.

3.4. Chez les patients atteints d'hémochromatose génétique

L'hémochromatose héréditaire, quant à elle, initialement décrite comme « diabète de bronze » par Trousseau en 1865, en raison de la triade clinique cirrhose, pigmentation cutanée et diabète, est une maladie génétique due à une absorption intestinale excessive de fer qui peut entraîner une accumulation excessive de fer dans divers tissus corporels. L'homozygotie de la mutation C282Y du gène de l'hémochromatose (HFE) est la principale cause d'hémochromatose héréditaire chez les individus d'origine européenne. Elle induit une hyperferritinémie et surtout une surcharge en fer qui, surtout si elle est sévère, peut provoquer une cirrhose, un cancer primitif du foie, des endocrinopathies, une cardiomyopathie, ou encore un diabète (182).

Jusqu'au milieu du XXème siècle, le diabète a été observé chez environ 60 à 80% des patients atteints d'hémochromatose (183). Ce n'est qu'au début du XXIème siècle, que la prévalence du diabète a commencé à diminuer dans cette population passant de 40% à seulement 15,9% chez les hommes et 7,4% chez les femmes. Il semble actuellement que le diabète de type 2 affecte entre 10 et 20 % des patients atteints d'hémochromatose héréditaire. Un diagnostic plus précoce de l'hémochromatose due au dépistage précoce chez les sujets et les membres de la famille ainsi que la mise en route précoce d'un traitement par phlébotomie pourrait expliquer en partie cette diminution (184).

Le diabète reste cependant une complication précoce et fréquemment inaugurale de l'hémochromatose. Dans une étude rétrospective menée chez 53 patients adultes en 2005, l'intervalle de temps entre le diagnostic d'hémochromatose génétique et celui de diabète était relativement bref, en moyenne entre 0 et 4 ans, avec néanmoins un diagnostic tardif de l'hémochromatose en moyenne à 46,7 ans. Parmi les 10 patients diabétiques de l'étude

(prévalence = 18%), 4 patients ont eu un diagnostic de diabète et d'hémochromatose simultanée devant un diabète de présentation non classique avec altérations du bilan hépatique (185).

L'importante variabilité individuelle de l'âge de début, du degré de surcharge en fer et de l'expression de la maladie rend difficile la réalisation d'études scientifiques.

Néanmoins, selon une étude rétrospective menée chez 410 patients homozygotes (âge médian de 41 ans), il a été démontré que la concentration hépatique en fer était significativement associée à la survenue d'un diabète (186). La survenue d'un diabète semble également fortement liée à la présence d'altérations hépatique telle qu'une cirrhose sous-jacente. En effet, au moment du diagnostic, 83,5% des patients non cirrhotiques n'avaient pas de diabète sucré, alors que 71,8% des patients cirrhotiques avaient un diabète sucré (187). Le surpoids et l'obésité augmentent considérablement la prévalence du diabète dans cette population, de même que le sexe masculin avec un OR de 2,7 (159).

3.5. Chez les patients atteints d'hémochromatose transfusionnelle (hors HSCT)

Depuis de nombreuses années, l'hémochromatose post-transfusionnelle est également connue pour entraîner des complications métaboliques et hormonales. Dans l'étude de Schafer et al, menée en 1981, la prévalence de l'intolérance aux hydrates de carbone était évaluée à 100% des patients adultes polytransfusés (transfusion de 120 CGR en moyenne) (n=15) et était associée à une production d'insuline significativement réduite par rapport aux témoins (188). Dans une seconde étude plus récente menée chez 25 patients atteints d'anémie aplasique, 48% des patients souffraient de diabète sucré (n=12/25) (189).

Deux cas de diabète sucré pédiatrique ont également été rapportés en 2017 en Corée, causés par une hémochromatose secondaire à de multiples transfusions sanguines dues à une

anémie aplasique sévère. Le premier sujet avait été diagnostiqué diabétique 6 ans après le diagnostic d'anémie aplasique sévère (HbA1c à 9,7% en regard d'une ferritinémie à 12 910 ng/ml). Le deuxième sujet a développé un diabète sucré 9 ans après le diagnostic de l'hémopathie (190).

3.6. Chez les enfants survivants d'une alloHSCT

Bien qu'aucune étude clinique à ce jour n'ait recherché une association entre la présence d'une surcharge martiale post alloHSCT et la survenue d'un syndrome métabolique chez l'adulte, une étude récente menée chez 44 patients pédiatriques survivants d'une LAL infantile a démontré que la surcharge en fer pré-HSCT évaluée par l'IRM hépatique était un facteur pronostique négatif pour l'apparition précoce d'un syndrome métabolique dans les 6 mois post-HSCT (OR = 15,1) (75).

II. PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE

L'allogreffe de CSH est une thérapie bien établie dans la prise en charge des hémopathies (malignes ou non), permettant d'améliorer le pronostic vital et la survie générale des patients. Elle s'applique désormais à une population de plus en plus âgée (âge moyen de 52 ans) et la survie des patients a été considérablement améliorée ces dernières années.

Ainsi, une attention est maintenant portée au dépistage et à la prise en charge des complications à long terme de l'HSCT comme les complications métaboliques et endocriniennes dont les conséquences sont non négligeables à court et long termes. Parmi ces complications, on retrouve notamment le syndrome métabolique présent chez 10 à 50 % des patients et la surcharge en fer présente chez 50 à 90 % des cas.

Le lien entre la présence d'une surcharge en fer et le diabète a bien été démontré dans l'hémochromatose génétique, la thalassémie et l'hémochromatose post-transfusionnelle (hors HSCT). Les mécanismes physiopathologiques semblent de plus en plus établis. Néanmoins ces types d'hémochromatose diffèrent, d'un côté, pour l'hémochromatose génétique, par une surcharge en fer présente depuis plus longtemps (diagnostic des cas index plus tardif) et plus importante (ferritinémie quasi toujours supérieure à 1000 ng/ml au diagnostic) et de l'autre, pour l'hémochromatose post-HSCT, par la présence de facteurs délétères associés (âge, chimiothérapie, immunosuppresseurs).

Dans le cadre de l'alloHSCT, seule une étude réalisée chez des enfants survivants d'une LAL infantile a recherché et montré l'existence d'un lien entre la présence d'une surcharge en

fer avant HSCT et l'apparition précoce d'un syndrome métabolique (dans les 6 mois après HSCT) (75) avec un OR de 15,1. Il n'existe aucune donnée chez l'adulte. Il semblerait cependant que la population pédiatrique soit plus sensible au développement de complications endocriniennes, à cause d'une grande sensibilité des cellules de l'organisme à la radiothérapie (cérébrale et abdominale) utilisée fréquemment dans le conditionnement pré-HSCT de l'enfant. Par ailleurs, l'accessibilité de l'allogreffe à des populations plus âgées favorisent l'émergence de populations fragiles avec la présence préalable de comorbidités métaboliques.

Néanmoins, la question de l'existence d'un éventuel lien entre la présence d'une surcharge en fer post-alloHSCT et l'apparition d'un syndrome métabolique chez les patients adultes allogreffés reste importante à poser afin de mieux décrire et comprendre le retentissement de la surcharge martiale dans cette population particulière.

Les objectifs de cette étude sont de montrer une éventuelle corrélation entre la présence d'une surcharge en fer après alloHSCT et l'apparition d'un syndrome métabolique chez les patients adultes allogreffés, d'identifier les différents facteurs de risque de survenue d'une surcharge en fer (évaluée à la fois par la ferritinémie et l'IRM métabolique) et d'un syndrome métabolique, et d'analyser l'évolution spontanée de la ferritinémie dans l'année suivant l'alloHSCT.

III. PATIENTS, MATERIELS ET METHODES

1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, menée au CHRU de Lille entre janvier 2015 et août 2020. Les patients âgés de plus de 18 ans au moment de l'alloHSCT et ayant entre 6 et 24 mois après bénéficié d'une évaluation métabolique et endocrinienne standardisée dans le service d'Endocrinologie-Diabétologie de l'hôpital Huriez (CHRU de Lille, France) ont été inclus. La liste des patients a été obtenue par le département de l'information médicale du CHRU de Lille à l'aide des codes CIM-10 : Z94801, Z94802, Z94803, Z94804 (patient porteur d'un code d'allogreffe de moelle). Les critères d'exclusion étaient un antécédent de HSCT antérieure, d'hémochromatose génétique et l'opposition du patient à l'utilisation de ses données à des fins de recherche. Tous les patients ont été informés de l'étude par courrier. L'étude a été approuvée par le Délégué à la Protection des Données du CHRU de Lille.

2. Données cliniques et biologiques

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé du patient et de la base de données PROMISE de l'unité de greffe de moelle osseuse du service de maladie du sang du CHRU de Lille.

2.1. Données générales : âge, sexe, comorbidités avant alloHSCT (HTA, dyslipidémie, diabète, cardiopathie ischémique, hépatopathie, thyroïdopathie, ostéoporose), traitements après alloHSCT (antihypertenseurs, traitements hypolipémiants, antidiabétiques oraux, insuline, corticothérapie récente, traitement hormonal substitutif, traitement immunosuppresseur et alimentation entérale récente).

2.2. Données hématologiques: diagnostic de l'hémopathie initiale, date du diagnostic, âge au diagnostic, la date de l'HSCT, âge lors de l'HSCT, délai entre le diagnostic et réalisation de l'HSCT, comorbidités avant HSCT, mesures anthropométriques avant HSCT (poids, taille, IMC), source des CSH, compatibilité HLA, type de conditionnement (MAC ou RIC, chimiothérapie et/ou radiothérapie), prophylaxie de la GVHD (immunosuppresseurs, SAL), le statut hématologique à J100 (rémission/rechute), survenue d'une GVHD aigue, grade, durée et son traitement, survenue d'une GVHD chronique et sa sévérité, survie générale à 12 mois.

2.3. Données cliniques : poids, taille, tension artérielle obtenue à partir d'un monitoring continu de la tension artérielle toutes les 10 minutes pendant 1 heure.

2.4. Données biologiques : NFS, ferritinémie, CST, fer sérique, transferrine, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, glycémie à jeun, HbA1c, TGO, TGP, PAL, GGT, bilirubine totale et CRP, leptine, acide urique, CA 19.9, TSH, T4L, T3L, anticorps anti-TPO, anticorps anti-TG, anticorps anti-récepteurs de la TSH, thyroglobuline, LH, FSH, œstradiol (chez la femme), testostérone, SBP, rapport testostérone/SBP (chez l'homme), cortisol et ACTH à 8h00, calcium, magnésium, phosphore, 25OH vitamine D, PTH, ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses et cross laps sanguin.

Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a également été réalisé chez les patients non diabétiques connus, et consistait en la mesure de la glycémie (g/l), de l'insulinémie (mUI/l) et éventuellement du C-peptide ($\mu\text{g/l}$) à T0, T30, T60, T90 et T120 après ingestion de 75 g d'hydrates de carbone.

Le score d'insulinorésistance a dans un premier temps été calculé via la formule de l'HOMA-IR = insuline à jeun (mUI/l) x (glycémie à jeun (mmol/l) / 22,5). D'autres index d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité ont été évalués à partir du test HGPO :

- Index insulino-génique (IGI) : $(\text{Insulinémie T0} - \text{T30}) / (\text{glycémie T0} - \text{T30})$
- Indice de Matsuda (MAT) : $10\,000 / \text{racine carrée} (\text{glycémie T0} \times \text{insulinémie T0} \times \text{glycémie T120} \times \text{insulinémie T120})$
- Index de disposition orale (DIO) : $\text{IGI} \times (1/\text{insulinémie T0})$
- HOMA2S, HOMA2IR et HOMA2B avec l'aide du logiciel HOMA2 calculator de l'université d'Oxford (<https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>)

Le périmètre abdominal des patients (exprimé en cm) a été calculé manuellement via le logiciel IMAGE J, à partir d'une coupe transversale de l'IRM métabolique, à hauteur de l'ombilic, et grâce à la fonction « Freehand selection ».

Les données transfusionnelles ont été communiquées via une collaboration étroite avec les différents correspondants d'hémovigilance du CHRU de Lille, de l'EFS et des Centres Hospitaliers périphériques des Hauts-De-France. Ainsi, le nombre exact de CGR transfusés avant l'HSCT et entre l'HSCT et l'évaluation métabolique a pu être analysé, de même que la durée de dépendance transfusionnelle post-HSCT qui en découle.

Les résultats du bilan martial et principalement les taux de ferritinémie 6 mois avant, au moment de l'HSCT puis à 3 mois, 6 mois et 12 mois (± 1 mois) après l'HSCT ont été extraites pour chaque patient du logiciel MOLIS quand cela était possible. La ferritinémie a été mesurée via un test immunologique par électrochimiluminescence (logiciel Cobas 8000, module e 601). Il n'y a pas eu de changement de la technique de dosage durant la période d'étude.

3. IRM hépatique

La surcharge hépatique en fer (exprimée en $\mu\text{mol/g}$ de foie sec) a été calculée en utilisant le rapport d'intensité entre le signal du foie et des muscles paravertébraux (SIR) à partir de la méthode proposée par Gandon et al (80). L'analyse était ainsi effectuée sur une coupe axiale de 10 mm d'IRM hépatique (IRM 1,5 T), après acquisition de 5 séquences GRE (T1, PD, T2, T2+, T2++). Le taux de stéatose hépatique a été obtenu sur une séquence d'écho de gradient à triple écho en apnée selon la technique proposée par Guiu et al (191), adaptée à une IRM 1,5 T (tEop 2.3 ms ; TEip1 4.6ms ; TEip2 9.3ms) selon la formule : $F_{\text{trip}} = 100 \times (\text{SIIP-C} \times \text{SIOP}) / (2 \text{ SIIP-C})$, avec $\text{SIIP-C} = \text{racine-carrée} (\text{SIP1} / \text{SIP2})$ et est exprimé en %. Seule la valeur des TE a été changée pour s'adapter à une IRM 1.5 T.

La composition corporelle (exprimées en ml) a été étudié à partir du logiciel MR WorkSpace (Philips) en utilisant la fonction MPR sur une coupe axiale de 10 mm centrée sur l'ombilic. Les analyses ont été réalisées sur une séquence IRM T1 écho de gradient, en apnée, en réalisant un seuillage et contourage manuelle de la graisse intra-abdominale et de la graisse abdominale totale (figure 2).

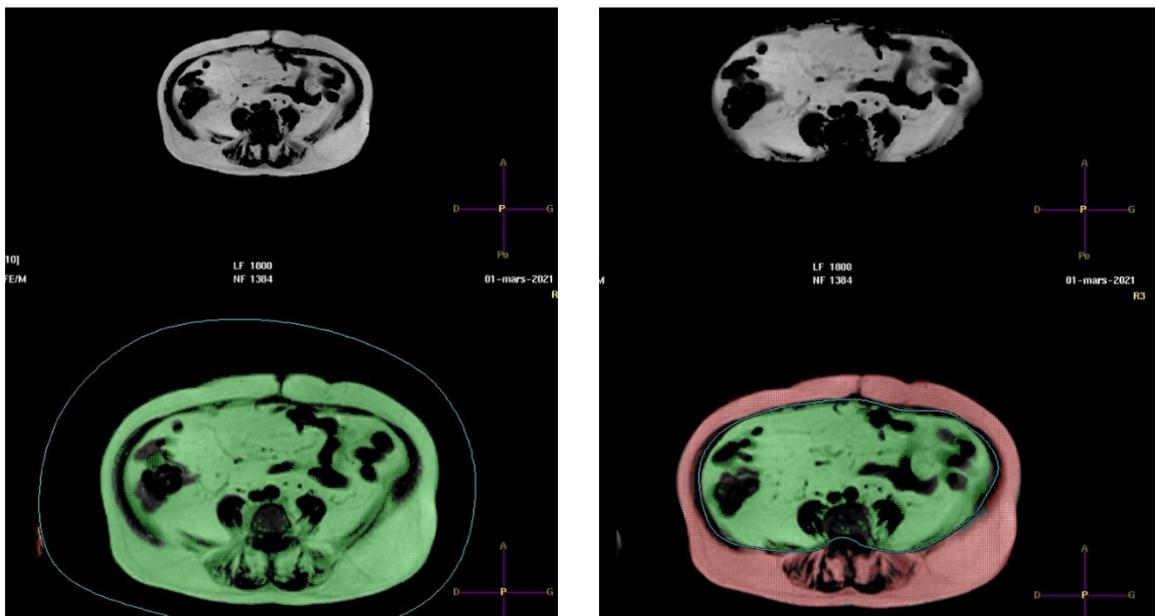


Figure 3. Coupe d'IRM métabolique en région ombilicale pour le calcul de la GIA et GAT

4. Définitions du syndrome métabolique et de la surcharge en fer

Le syndrome métabolique était défini selon la classification NCEP-ATP III, correspondant à la présence d'au moins 3 critères sur 5 parmi : la TA \geq 135/85 mmHg ou la prise d'un traitement anti-HTA, le tour de taille \geq 102 cm chez l'homme et \geq 88 cm chez la femme, l'hypertriglycéridémie \geq 1,50 g/L, le LDL \geq 0,40 g/L chez l'homme et \geq 0,50 g/L chez la femme, ainsi que l'hyperglycémie à jeun \geq 1 g/l ou la présence d'un diabète antérieur connu. L'insulinorésistance était quant à elle définie par un score d'HOMA-IR \geq 3.

La surcharge en fer était définie d'une part biologiquement par une ferritinémie \geq 300 ng/ml chez l'homme et \geq 200 ng/ml chez la femme, et d'autre part à l'IRM hépatique par un LIC \geq 36 μ mol/g de foie sec.

5. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La recherche des facteurs de risque du syndrome métabolique a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique (ou à l'aide du test exact de Fisher en cas de séparation parfaite des données). La recherche des facteurs associés au taux de surcharge hépatique en fer et des facteurs associés au taux de ferritine ont été réalisées à l'aide du test U de Mann-Whitney. En cas de résultats significatifs pour des facteurs à plus de 2 groupes, des tests post hoc ont été réalisés entre les différents groupes.

La relation entre le taux de surcharge hépatique en fer et le taux de ferritine a été évaluée par un coefficient de corrélation de Spearman, de même pour la relation de certains facteurs quantitatifs avec le taux de ferritine et le taux de surcharge hépatique en fer. Dans le but de construire un modèle de régression linéaire multivarié des facteurs significativement corrélés au taux de ferritine, la colinéarité entre les paramètres a été vérifiée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF). Trois paramètres avaient un $VIF > 2$, nous avons exclu le TGO. Le modèle multivarié a ensuite été ajusté sur l'IMC et la présence d'une irradiation « corps entier ». De la même manière, nous avons construit un modèle de régression linéaire multivarié des facteurs associés au taux de surcharge hépatique en fer qui a ensuite été ajusté sur l'IMC et la présence d'un irradiation « corps entier ».

L'évolution du taux de ferritine au cours du temps (6 mois avant la greffe, au moment de la greffe (M0) à 3 mois (M3), 6 mois (M6) et 12 mois (M12)) a été évaluée à l'aide d'un modèle linéaire mixte (covariance pattern) réalisé sur l'ensemble des mesures disponibles, incluant le temps comme effet fixe et une matrice de covariance non structurée pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées. L'impact du taux de ferritine à M0 binarisé selon le cut-off de 1000 sur l'évolution du taux de ferritine a été évalué par un test d'interaction. En cas d'interaction significative, des comparaisons intra-groupe (entre 3 mois et 6 et 12 mois post greffe et entre 6 mois et 12 mois) et inter-groupe (variation de la ferritine entre 3 mois et 6 et 12 mois, et entre 6 mois et 12 mois) ont été estimés à l'aide de contrastes linéaires.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les graphiques ont été générés avec R (R software, version 4.0.2) en utilisant les packages ggplot2 et ggpubr et Excel en utilisant la fonction graphique.

IV. RESULTATS

1. Descriptif de la population

Au total, sur les 201 patients identifiés, 114 sujets répondaient aux critères d'inclusion et ont finalement été inclus dans l'étude, dont 53 femmes (46,5%) et 61 hommes (53,5%), âgés de 50.4 ± 12.9 ans lors de la réalisation de l'HSCT. Les autres patients ont été exclus pour les raisons suivantes (figure 3) :

- Neuf patients en raison de la réalisation de 2 ou 3 HSCT avant l'HDJ,
- Cinquante-six patients car le délai entre l'HSCT et l'HDJ était inférieur à 6 mois ou supérieur à 24 mois,
- Vingt-et-un patient avaient des données métaboliques manquantes,
- Un patient en raison de la présence d'une hémochromatose génétique.

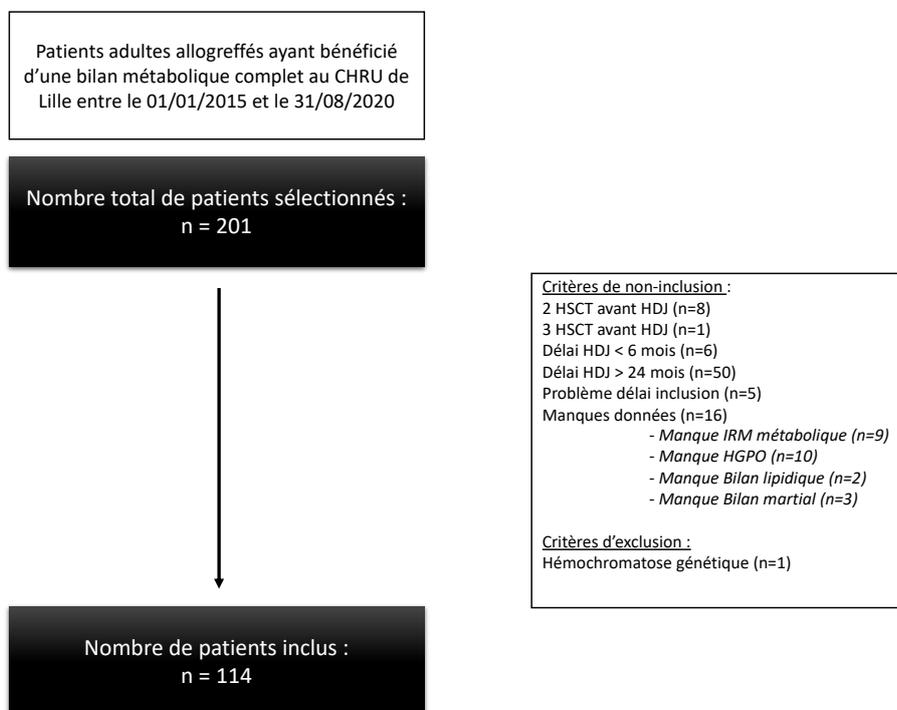


Figure 4. Flow chart de l'étude

2. Données hématologiques et métaboliques avant alloHSCT

L'âge moyen lors du diagnostic hématologique était de 48.7 ± 12.6 ans. L'âge moyen lors de la réalisation de l'alloHSCT était de 50.4 ± 12.9 ans. Le délai médian entre le diagnostic hématologique et la réalisation de l'alloHSCT était de 7.0 mois (5.0-20.0). Les répartitions du sexe du patient, du type d'alloHSCT, de la source des CSH et du type de conditionnement avant alloHSCT sont décrites dans la figure 5. Le diagnostic hématologique initial est décrit dans la figure 6.

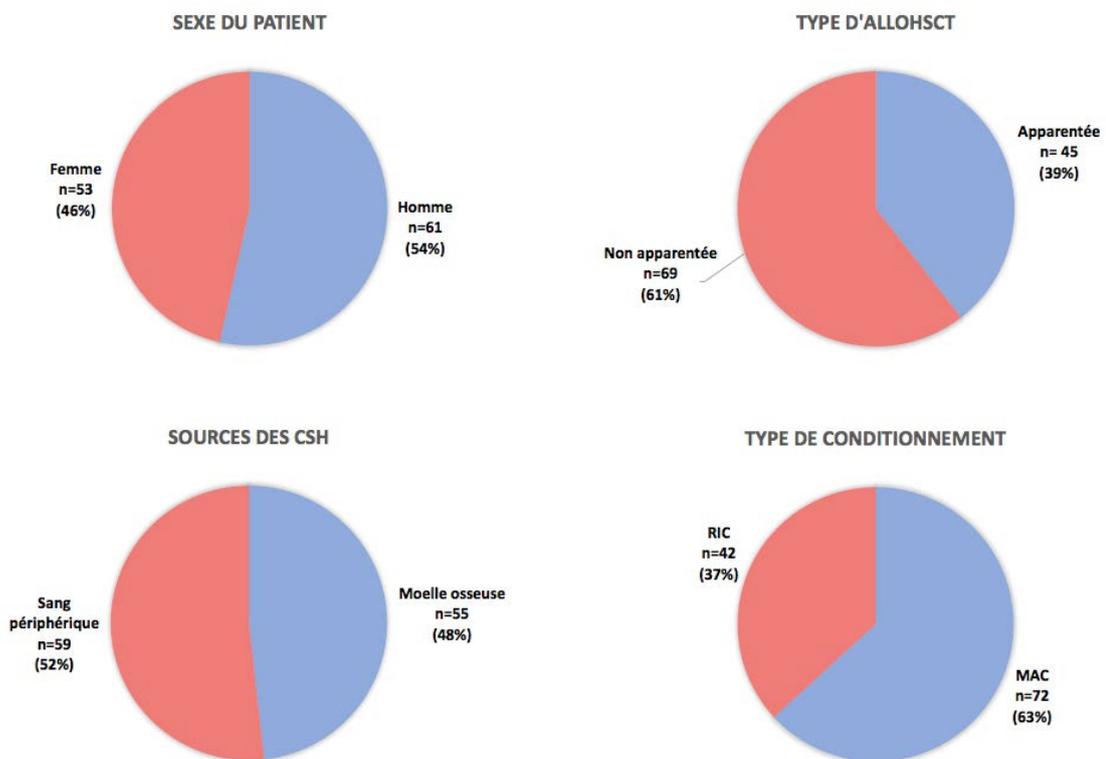


Figure 5. Caractéristiques générales de l'alloHSCT

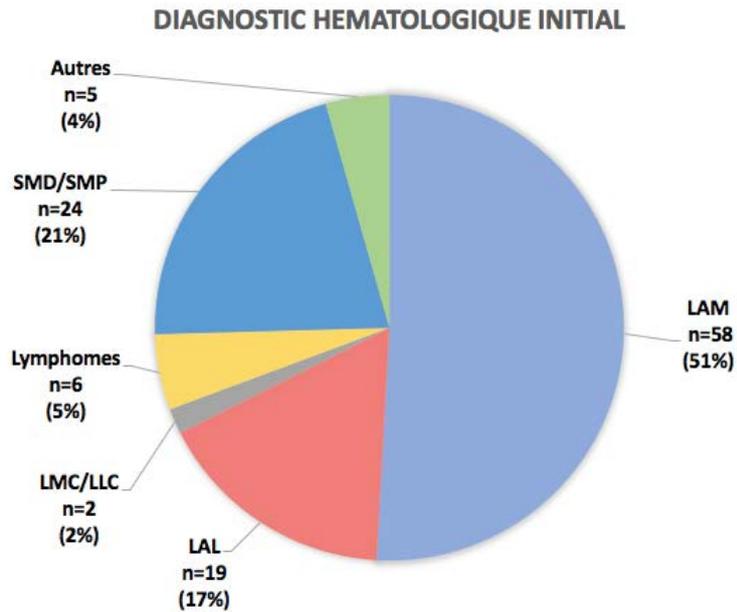


Figure 6. Indications hématologiques de l'alloHSCT dans notre étude

Sur le plan thérapeutique, 63.2% (n=72) des patients ont bénéficié d'un conditionnement myéloablatif et un conditionnement d'intensité réduite a été réalisé chez les autres patients (n=42). Tous les patients ont reçu un conditionnement par chimiothérapie. Seuls 15.2% des patients (n=17) ont reçu une irradiation corps entier complémentaire. La prophylaxie GVHD était réalisée principalement par Cyclosporine (98.2%) et Méthotrexate (72.8%) (tableau 21).

Données hématologiques avant alloHSCT		Valeurs
Conditionnement	TBI	17 (15.2)
	Chimiothérapie	114 (100)
	Busulfan	93 (81.6)
	Fludarabine	105 (92.1)
Prophylaxie GVHD	Cyclosporine	112 (98.2)
	Méthotrexate	83 (72.8)
	Cyclophosphamide	24 (21.1)
	MMF	24 (21.1)
	Corticostéroïdes	5 (4.4)
	SAL	48 (42.1)

Données hématologiques avant alloHSCT		Valeurs
Nombre médian de CGR avant HSCT		18.0 (8.0-26.0)
Nombre de CGR avant HSCT	< 10 CGR	32 (28.1)
	$10 \leq \text{CGR} < 20$	27 (23.7)
	≥ 20 CGR	55 (48.2)

Tableau 21. Données hématologiques à M0 avant HSCT

Le taux de ferritinémie moyen avant alloHSCT était de 1870 ± 1269 ng/ml et 74.3% des patients (n=81) avaient une ferritinémie > 1000 ng/ml (figure 7). Le nombre médian de transfusion de CGR avant alloHSCT était de 18.0 CGR (8.0-26.0) avec notamment 48.2% des patients (n=55) ayant reçu de plus de 20 CGR avant alloHSCT (figure 8A).

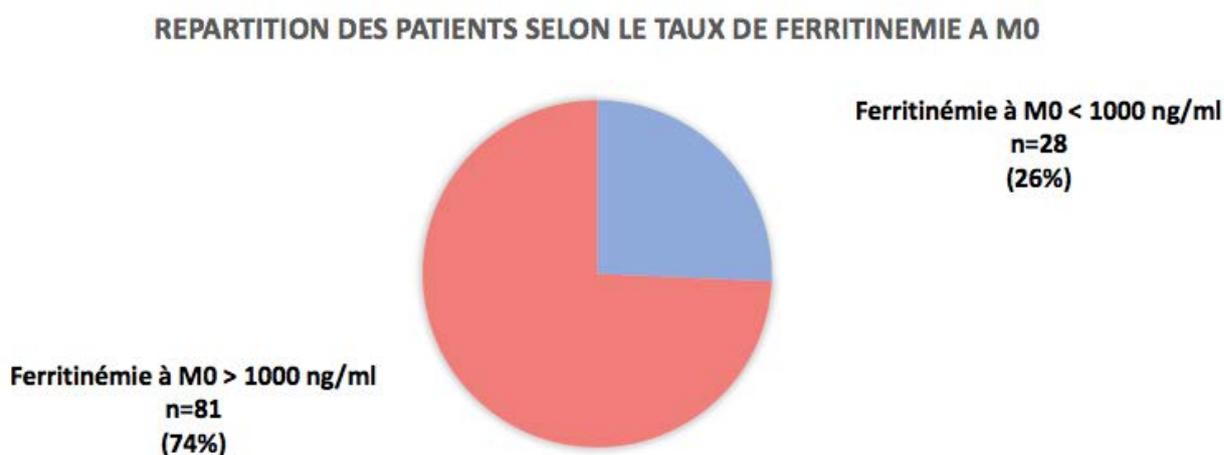


Figure 7. Répartition des patients selon le taux de ferritinémie avant alloHSCT

Sur le plan métabolique, le poids avant alloHSCT était en moyenne à 74.4 ± 15.9 kg et l'IMC médian était à 25.5 ± 4.6 kg/m². Seulement 2,8% des patients (n=3) présentaient une obésité avant alloHSCT. Une hypertension artérielle était connue chez 28.1% des patients

(n=32). Douze patients présentaient un diabète antérieur à l'alloHSCT (10.5%), soit de type 2, soit cortico-induit et 15.8% (n=18) présentait une dyslipidémie antérieure.

3. Données hématologiques et métaboliques 12 mois après HSCT

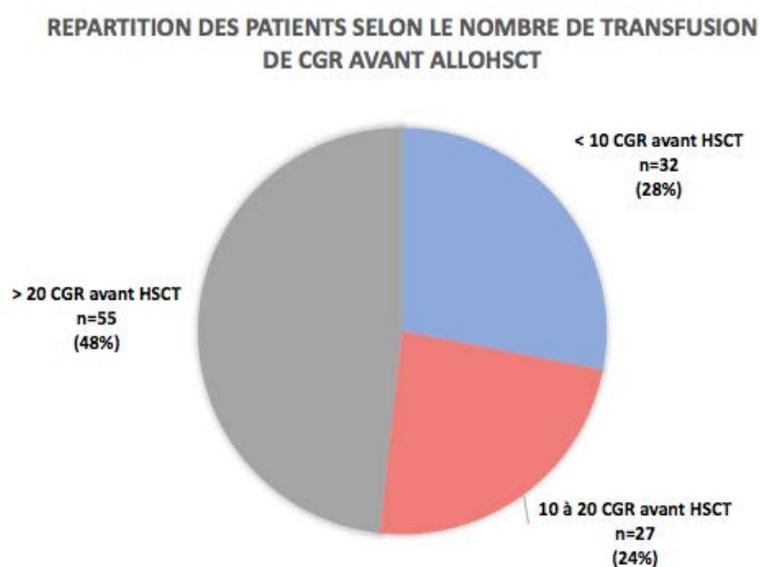
Le délai médian entre l'alloHSCT et l'évaluation métabolique était de 13.0 mois (11.0-18.0). Le poids moyen à M12 était de 73.3 ± 16.1 kg en regard d'un IMC à 25.1 ± 4.7 kg/m². Seuls 1.8% des patients (n=2) présentaient une insuffisance pondérale un an après l'alloHSCT et 15.8% d'entre eux (n=18) étaient obèses. Les différents paramètres métaboliques de la population sont résumés dans le tableau 22.

Caractéristiques de la population à M12		Valeurs
Poids à M12 (kg)		73.3 ± 16.1
IMC à M12 (kg/m²)		25.1 ± 4.7
	IMC < 18	2 (1.8)
	18 ≤ IMC < 25	60 (52.6)
	25 ≤ IMC < 30	34 (29.8)
	IMC ≥ 30	18 (15.8)
Périmètre abdominal (cm)		93.5 ± 13.1
HbA1c (%)		5.3 ± 0.7
HOMA-IR		1.7 ± 2.4
HDL Cholestérol (g/l)		0.5 ± 0.2
LDL Cholestérol (g/l)		1.4 ± 0.4
Triglycérides (g/l)		1.5 ± 1.0
TAS (mmHg)		120.7 ± 16.4
TAD (mmHg)		75.0 ± 11.4
CRP (mg/l)		7.2 ± 11.8
TGP (UI/l)		49.3 ± 37.7
GAT (mm³)		372.4 ± 181.0
GIA (mm³)		109.0 ± 71.0
Leptine (ng/ml)		21.5 ± 29.21
IGI		77.8 ± 251.8
DIO		15.1 ± 46.1
MAT		1128 ± 941.1
Ferritinémie à M12 (ng/ml)		1764 ± 1494
LIC à M12 (µmol/g)		163.0 ± 108.6
Stéatose hépatique (%)		5.2 ± 8.9

Caractéristiques de la population à M12		Valeurs
GVHD aigue		47 (41.2)
GVHD chronique		31 (27.2)
Nombre médian de CGR après HSCT		4.0 (1.0-8.0)
Nombre de CGR après HSCT	< 10 CGR	88 (77.2)
	$10 \leq \text{CGR} < 20$	9 (7.9)
	≥ 20 CGR	17 (14.9)
Délai médian de dépendance transfusionnelle après HSCT (mois)		1.0 (0.0-4.0)
Nombre médian de CGR transfusés par patients avant et après HSCT		25.0 (17.0-36.0)
Décès		7 (6.3)

Tableau 22. Données hématologiques et métaboliques à M12 après HSCT

Sur le plan hématologique, le nombre médian de transfusion de CGR après alloHSCT était de 4.0 (1.0-8.0) contre 18.0 (8.0-26.0) avant HSCT. Le nombre de transfusion de CGR par patient était inférieur à 10 CGR dans 77% des cas (n=88) après HSCT (figure 8B). Le nombre médian de CGR transfusés par patient avant et après alloHSCT était de 25 (17-36).



(A)

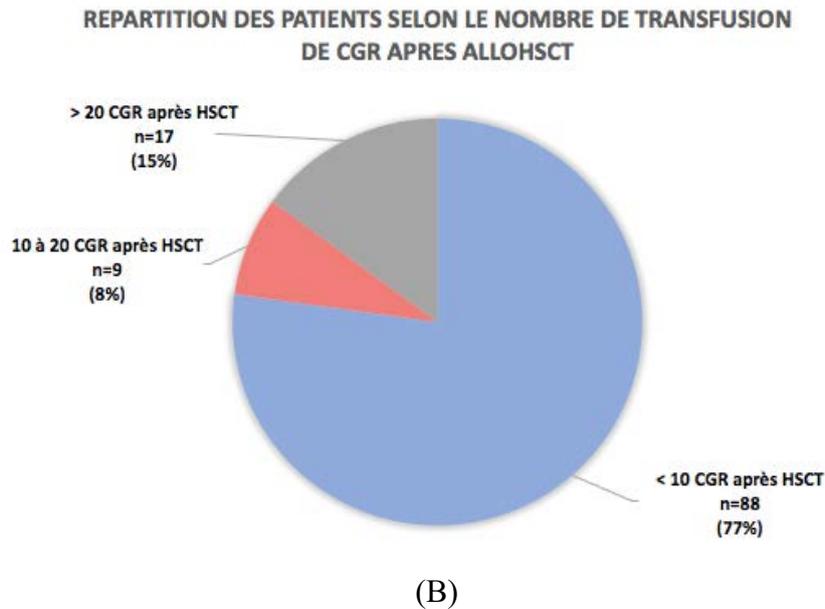


Figure 8. Répartition des patients selon le nombre de CGR transfusés (A) avant et (B) après l'alloHSCT

Le délai médian de support transfusionnel après alloHSCT était de 1.0 mois (0.0-3.0) et seulement 32.5% (n=38) des patients gardait une dépendance aux transfusions plus d'un mois après l'alloHSCT (figure 9).

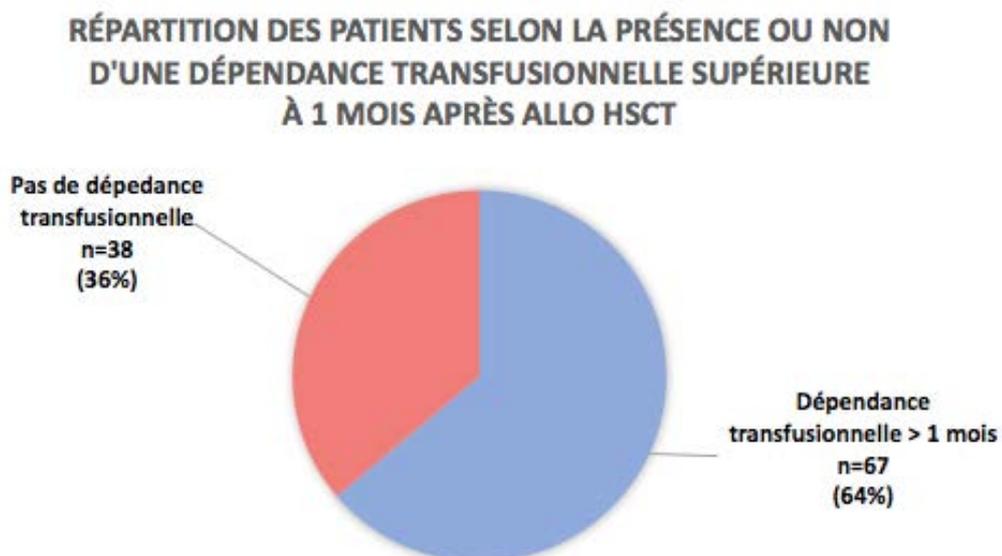


Figure 9. Répartition des patientes selon la présence d'une dépendance transfusionnelle supérieure à 1 mois après alloHSCT

La ferritinémie moyenne à 12 mois après alloHSCT était de 1764 ± 1494 ng/ml en regard d'un LIC moyen de 163.0 ± 108.6 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec (tableau 22). Une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml était présente chez 68% (n=78) des patients à M12 (figure 10).

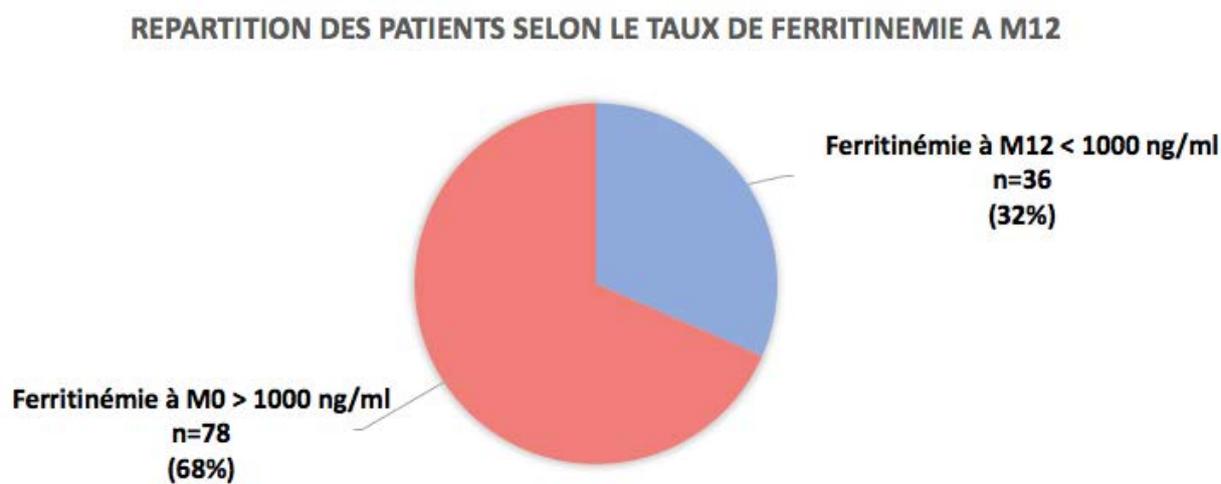


Figure 10. Répartition des patients selon le taux de ferritinémie à M12

Il existait une bonne corrélation entre le taux de ferritinémie à M12 et la surcharge hépatique en fer (LIC) à M12 chez les patients de l'étude, avec un coefficient de corrélation de 0.74 ($p < 0.0001$), représenté dans la figure 11.

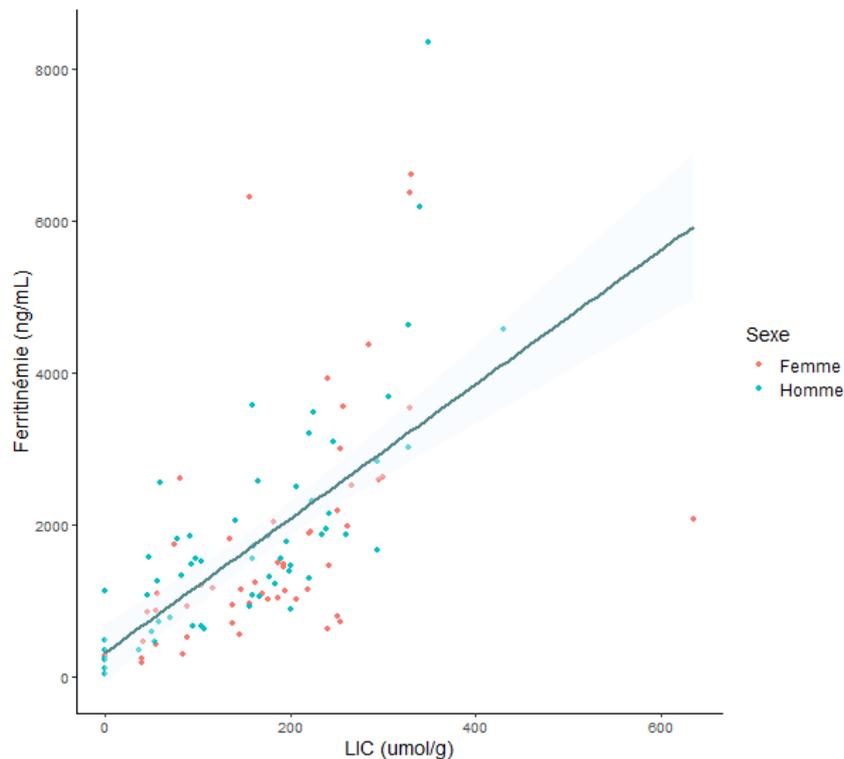


Figure 11. Corrélation entre la ferritinémie et le LIC à 12 mois de l'alloHSCT

Quarante-sept patients (41.2%) ont présenté une GVHD aigüe et 31 patients (27.2%) ont déclaré une GVHD chronique au cours de la première année de suivi (tableau 22).

4. Prévalence des complications métaboliques et endocriniennes 12 mois après alloHSCT

Aucun patient ne présentait de syndrome métabolique à 12 mois de l'alloHSCT selon la définition du NCEP-ATPIII. Une insulino-résistance était néanmoins présente chez 13 patients (11.4%). La prévalence de l'obésité était de 15.8%. Concernant les troubles glucidiques, la prévalence de l'hyperglycémie à jeun était de 23.2%, celle de l'intolérance aux hydrates de carbone était de 14.9% et un diabète était présent chez 18.4% des patients. Le diabète a été déclaré de l'année suivant l'alloHSCT chez 9 patients de l'étude. Parmi les composants

habituels du syndrome métabolique, 46.4% des patients étaient hypertendus et 57.9% d'entre eux présentait une augmentation du LDL cholestérol. Une baisse du HDL cholestérol était présente chez 40.4% des patients, et une hypertriglycéridémie dans 33.3% des cas. Sur le plan martial, une hyperferritinémie était présente dans 93.9% des cas et une surcharge hépatique en fer à l'IRM était objectivée chez 90.4% des patients.

Sur le plan hormonal, une insuffisance gonadique était présente dans 67.8 % des cas et un déficit en hormones thyroïdienne a été diagnostiqué chez 24.8% des patients de l'étude à M12. L'ensemble des données sont résumées dans le tableau 23.

Prévalence des complications métaboliques et endocriniennes à M12	N (%)
Syndrome métabolique (HOMA-IR)	13 (11.4)
Syndrome métabolique (NECP)	0 (0)
Obésité	18 (15.8)
Hyperglycémie à jeun	26 (23.2)
Intolérance aux hydrates de carbone	16 (14.9)
Diabète	21 (18.4)
Troubles glucidiques (=intolérance aux hydrates de carbone et/ou diabète)	37 (32.5)
Hypertension artérielle	51 (46.4)
Hypertriglycéridémie	38 (33.3)
HyperLDLémie	66 (57.9)
HypoHDLémie	46 (40.4)
Surcharge martiale (IRM hépatique)	103 (90.4)
Surcharge martiale (ferritinémie)	107 (93.9)
Hypothyroïdie	28 (24.8)
Hypogonadisme	40 (67.8)

Tableau 23. Prévalence des complications métaboliques et endocriniennes à M12

5. Facteurs de risque de survenue d'une insulino-résistance

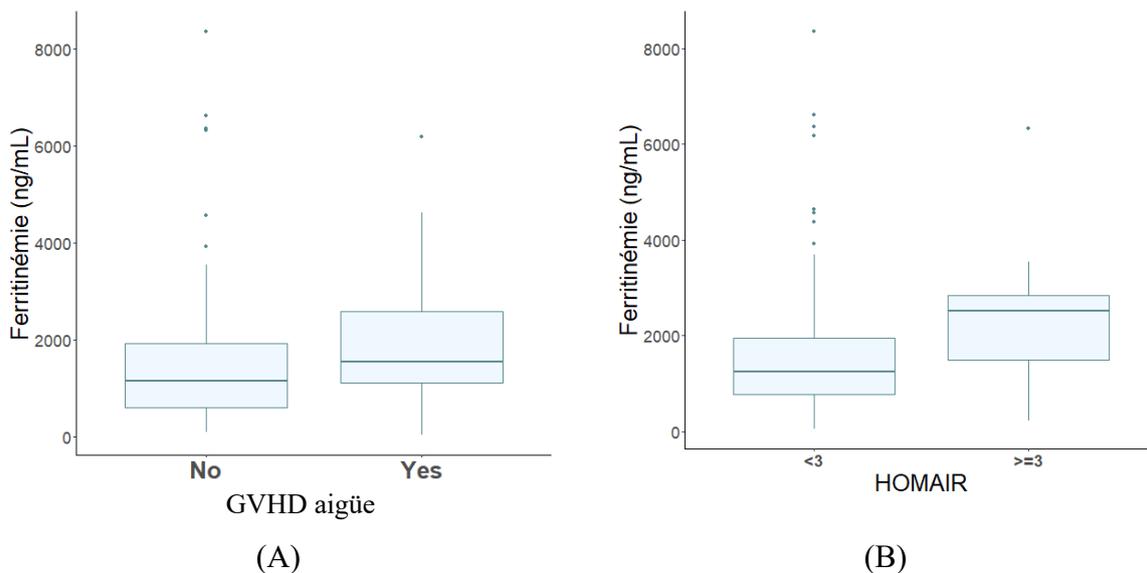
Le principal facteur de risque associé à la survenue d'une insulino-résistance était un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² à M12 après alloHSCT (OR = 6.358 ; IC 95% 1.83-22.1). Le sexe masculin et le conditionnement non myéloablatif semblent également associés à l'insulino-résistance mais de manière non significative (p = 0.06). L'âge supérieur à 50 ans, la survenue d'une GVHD aigue ou chronique, l'hypothyroïdie ou encore l'hypogonadisme ne sont pas associés à l'insulino-résistance dans notre étude (tableau 24).

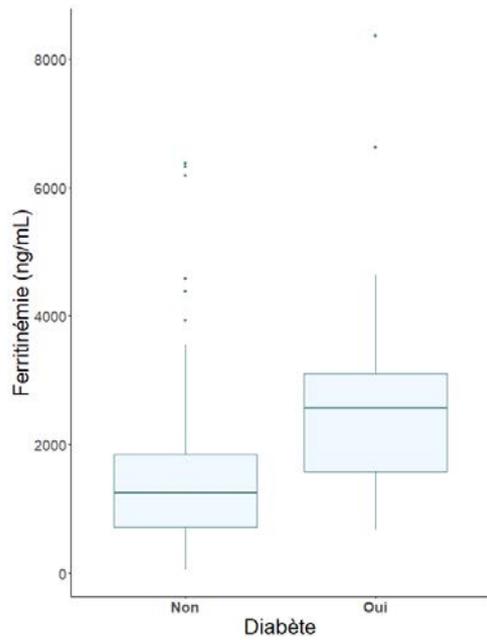
Paramètres	Insulino-résistance (HOMA-IR)		
	OR	IC 95%	p value
Sexe masculin	3.268	0.85-12.6	0.08
LAM	2.333	0.27-20,3	0.44
Age ≥ 50 ans	1.254	0.39-4.00	0.70
IMC à M12 ≥ 30 kg/m	6.358	1.829-22.10	0.004
AlloHSCT apparentée	1.049	0.32-3.44	0.94
Conditionnement RIC	3.153	0.958-10.37	0.06
Conditionnement TBI	1.018	0.20-5.06	0.98
Busulfan	1.384	0.346-5.539	0.65
Méthotrexate	1.218	0.346-4.284	0.76
Cyclosporine	1.800	0.503-6.444	0.37
Mycophénolate mofétil	1.800	0.503-6.444	0.37
SAL	1.737	0.502-6.012	0.38
GVHD aigue	1.139	0.348-3.727	0.83
GVHD chronique	2.215	0.462-10.617	0.32
Hypothyroïdie	1.733	0.356-8.435	0.50
Hypogonadisme	1.063	0.235-4.800	0.94

Tableau 24. Facteurs de risque associés à une insulino-résistance à M12

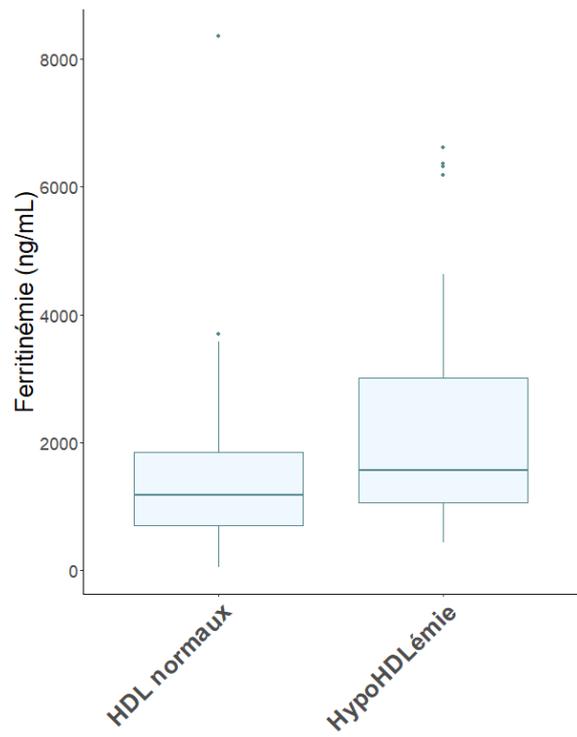
6. Comparaison de la surcharge en fer selon les caractéristiques cliniques, hématologiques et métaboliques du patient

La ferritinémie à M12 était significativement plus élevée chez les patients ayant déclarée une GVHD aigüe ($p=0.032$) (figure 12A). Elle était également significativement plus élevée chez les patients présentant une insulino-résistance ($p=0.042$) (figure 12B), un diabète ($p<0.001$) (figure 12C), un trouble de la tolérance glucidique (défini par la présence d'une intolérance aux hydrates de carbone et/ou un diabète) ($p=0.001$) et une baisse du HDL cholestérol ($p=0.004$) (figure 12D). La ferritinémie augmentait significativement avec le nombre de transfusion de CGR avant ($p<0.001$) et après alloHSCT ($p<0.001$), notamment en cas de nombre de CGR transfusés ≥ 20 (figure 13). L'hyperferritinémie à M12 semblait également plus fréquente chez les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde ($p=0.05$) (tableau 25).



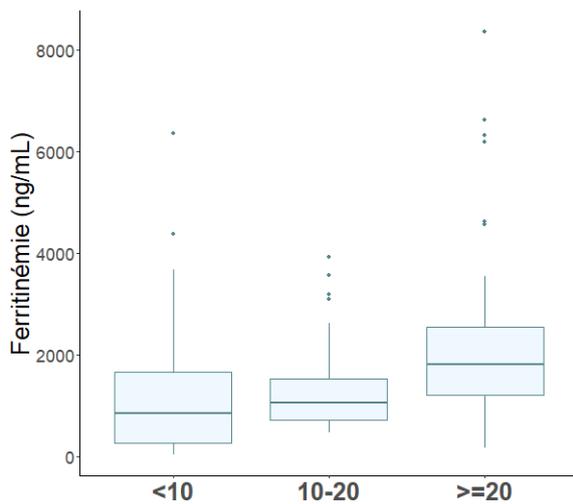


(C)

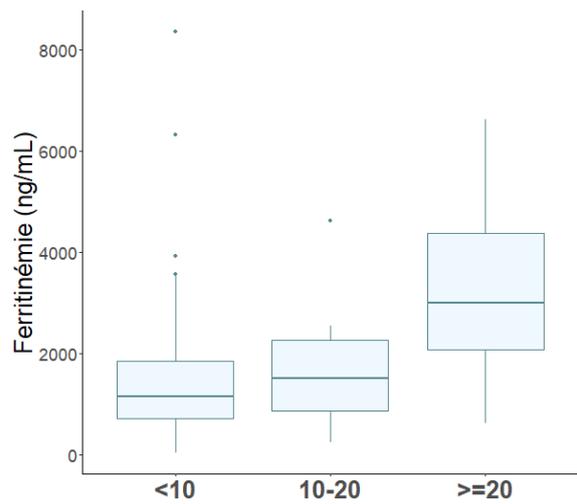


(D)

Figure 12. Comparaison des taux de ferritinémie 12 mois après alloHSCT en fonction (A) de la survenue d'une GVHD aigue, (B) de la présence d'une insulino-résistance, (C) de la présence d'un diabète et (D) d'une baisse du HDL cholestérol



(A)



(B)

Figure 13. Comparaison des taux de ferritinémie 12 mois après alloHSCT en fonction (A) du nombre de CGR avant et (B) du nombre de CGR après alloHSCT

La surcharge hépatique en fer à M12 (LIC) était significativement plus élevée en fonction du nombre de transfusion de CGR avant ($p < 0.001$) et après alloHSCT ($p < 0.001$) (figure 14). Les patients qui présentaient une baisse du HDL cholestérol avaient une surcharge en fer significativement plus élevée que les autres ($p = 0.003$) (figure 15A). Il n'y avait pas d'augmentation de la surcharge en fer en cas d'insulinorésistance, de trouble de la tolérance glucidique et de diabète ($p = 0.05$). Les patients présentant un GVHD chronique avaient une surcharge en fer significativement moins importante que les autres ($p = 0.002$) (figure 15B) (tableau 25).

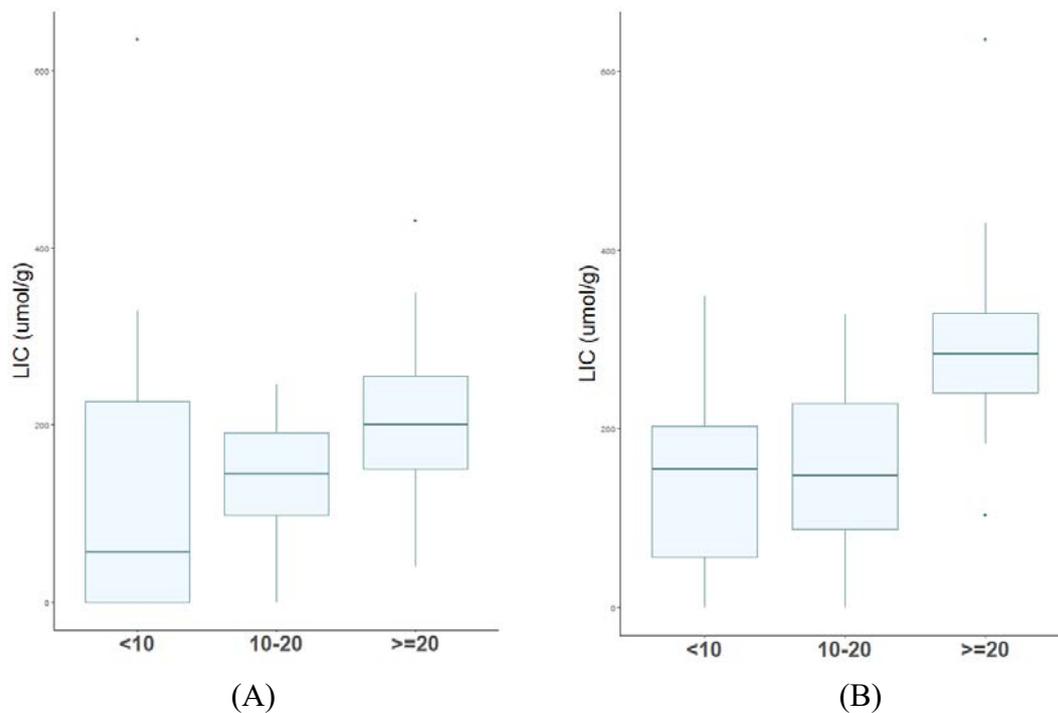


Figure 14. Comparaison de la surcharge hépatique en fer 12 mois après alloHSCT en fonction (A) du nombre de CGR avant allo HSCT et (B) du nombre de CGR après alloHSCT

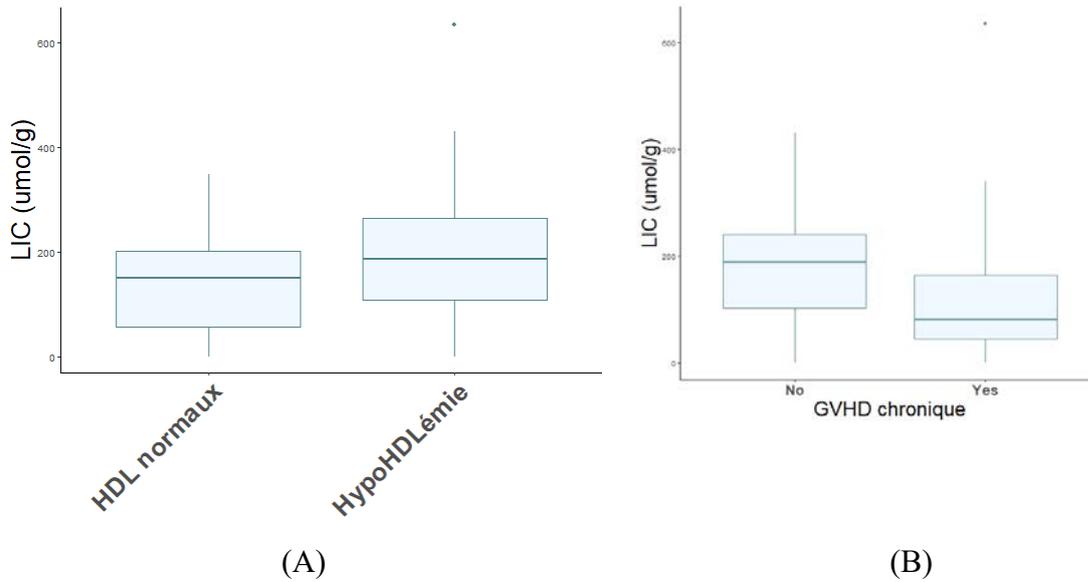


Figure 15. Comparaison de la surcharge hépatique en fer 12 mois après alloHSCT en fonction (A) du taux de HDL cholestérol et (B) de la survenue d'une GVHD chronique

Paramètres		Ferritinémie (ng/ml)		LIC (µmol/g)	
		Médiane	p value	Médiane	p value
Sexe	Homme	1526 (771.0-2143)	0.67	159.0 (58.0-220.0)	0.16
	Femme	1158 (849.0-2083)		182.0 (89.0-250.0)	
Diagnostic hématologique	LAM	1471 (966.0-1991)	0.05	184.0 (106.8-238.0)	0.41
	LAL	842.0 (474.0-1548)		176.5 (58.0-246.0)	
Age lors de l'HSCT	< 50 ans	1254 (722.0-2063)	0.66	183.0 (59.0-240.0)	0.76
	≥ 50 ans	1489 (876.0 ; 2195)		160.0 (80.0-238.0)	
IMC	< 30 kg/m ²	1364 (786.5-2073)	0,74	161.0 (78.5-240.0)	0.75
	≥ 30 kg/m ²	1482 (1025-2561)		170.5 (59.0-220.0)	
Type d'alloHSCT	Apparentée	1472 (966.0-2321)	0.69	159.0 (53.0-240.0)	0.38
	Non apparentée	1330 (771.0-2036)		166.0 (89.0-234.0)	

Paramètres		Ferritinémie (ng/ml)		LIC (µmol/g)	
		Médiane	p value	Médiane	p value
Source des CGR	Moelle osseuse	1315 (849.0-1991)	0.77	177.0 (84.0-240.0)	0.54
	CSP	1472 (731.0-2509)		159.0 (59.0-223.0)	
Nombre de CGR avant alloHSCT	< 10 CGR	861.5 (267.0-1739)	<0.001	56.0 (0.0-231.0)	<0.001
	10 ≤ CGR < 20	1063 (709.0-1548)		145.0 (94.0-192.0)	
	≥ 20 CGR	1816 (1158-2583)		200.0 (146.0-257.0)	
Nombre de CGR après alloHSCT	< 10 CGR	1145 (715.5-1858)	<0.001	155.0 (56.0-203.0)	<0.001
	10 ≤ CGR < 20	1548 (1330-2515)		158.0 (82.0-241.0)	
	≥ 20 CGR	3003 (2083-4374)		284.0 (240.0-329.0)	
Conditionnement	MAC	1540 (771.0-2515)	0.44	175.5 (78.5-236.0)	0.89
	RIC	1280 (825.5-1922)		152.0 (74.0-246.0)	
TBI	TBI +	1140 (675.0-1554)	0.30	183.0 (47.0-250.0)	0.85
	TBI -	1470 (882.0-2321)		165.0 (80.0-238.0)	
GVHD aiguë	Oui	1554 (1089-2619)	0.032	162.0 (80.0-242.0)	0.76
	Non	1158 (587.0-1944)		165.0 (74.0-238.0)	
GVHD chronique	Oui	1137 (672.0-1818)	0.14	82.0 (45.0-170.0)	0.002
	Non	1489 (882.0-2515)		189.0 (103.0-242.0)	
HOMA-IR	Oui	2509 (1489-2834)	0.042	165.0 (89.0-220.0)	0.94
	Non	1254 (771.0-1944)		162.0 (77.0-240.0)	
Diabète	Oui	2561 (1577-3103)	<0.001	200.0 (159.0-295.0)	0.05
	Non	1250 (709.0-1850)		156.0 (70.0-225.0)	
Troubles glucidiques	Oui	2143 (1046-3103)	0.001	186.0 (94.0-262.0)	0.06
	Non	1216 (709.0-1816)		156.0 (58.0-220.0)	

Paramètres		Ferritinémie (ng/ml)		LIC (µmol/g)	
		Médiane	p value	Médiane	p value
HTA	Oui	1526 (936.0-2515)	0.34	160.0 (74.0-220.0)	0.56
	Non	1205 (722.0-1900)		176.0 (77.0-250.0)	
Hypertriglycéridémie	Oui	1522 (876.0-2600)	0.20	167.5 (82.0-246.0)	0.67
	Non	1311 (751.0-1922)		161.0 (72.0-228.0)	
HyperLDL	Oui	1352 (771.0-2036)	0.25	157.0 (56.0-220.0)	0.05
	Non	1492 (901.5-2969)		187.8 (98.0-255.0)	
HypoHDL	Oui	1566 (1046-3021)	0.004	186.3 (104.0-266.0)	0.003
	Non	1178 (673.0-1858)		150.5 (55.5-203.0)	

Tableau 25. Comparaison de la surcharge martiale selon les caractéristiques des patients

7. Facteurs associés à la surcharge en fer et à l'insulinorésistance

Analyses univariées

En analyses univariées, l'insulinorésistance (HOMA-IR) était faiblement et positivement corrélée à l'IMC à M12 ($r = 0.24$; $p=0.009$), à la GIA ($r = 0.23$; $p=0.02$), à la leptine ($r = 0.28$; $p=0.01$) et à la stéatose hépatique ($r = 0.31$; $p<0.001$) (tableau 26).

La ferritinémie était faiblement et positivement corrélée à la GIA ($r = 0.31$; $p=0.001$), au rapport GIA/GAT ($r = 0.25$; $p=0.009$), aux triglycérides ($r = 0.27$; $p=0.003$), à la CRP ($r = 0.31$; $p=0.001$), aux GGT ($r = 0.30$; $p=0.001$) et à la glycémie à T120 ($r = 0.29$; $p=0.003$). Il existe également une bonne corrélation positive entre la ferritinémie à M12 et le taux de TGO ($r = 0.54$; $p<0.001$) et de TGP ($r = 0.63$; $p<0.001$). Par ailleurs, la ferritine à M12 était

faiblement et négativement corrélée au HDL cholestérol ($r = - 0.30$; $p=0.001$), au MAT ($r = - 0.28$; $p=0.004$) et au DIO ($r = - 0.25$; $p=0.01$) (tableau 26).

La surcharge hépatique en fer (LIC) était corrélée aux TGO ($r = 0.26$; $p=0.005$) et aux TGP ($r = 0.37$; $p<0.001$). Elle était également faiblement et négativement corrélée au HDL cholestérol ($r = - 0.30$; $p=0.001$) et à l'IGI ($r = - 0.21$; $p=0.03$) (tableau 26).

	HOMA-IR	Ferritinémie	LIC
IMC à M12	0.24 (0.009)	0.18 (0.21)	0.02 (0.84)
GIA	0.23 (0.02)	0.31 (0.001)	0.09 (0.31)
GIA/GAT	-	0.25 (0.009)	0.04 (0.64)
Leptine	0.28 (0.01)	0.12 (0.30)	0.13 (0.27)
Triglycérides	- 0.003 (0.97)	0.27 (0.003)	0.13 (0.17)
LDLc	- 0.16 (0.09)	- 0.05 (0.62)	- 0.16 (0.08)
HDLc	- 0.11 (0.24)	- 0.30 (0.001)	- 0.30 (0.001)
CRP	0.002 (0.97)	0.31 (0.001)	0.16 (0.09)
TGO	0.019 (0.83)	0.54 (<0.001)	0.26 (0.005)
TGP	0.16 (0.08)	0.63 (<0.001)	0.37 (<0.001)
GGT	0.01 (0.90)	0.30 (0.001)	0.02 (0.80)
Stéatose hépatique	0.31 (<0.001)	0.08 (0.42)	- 0.05 (0.58)
HOMA-IR	-	0.09 (0.32)	0.01 (0.92)
Glycémie T120	-	0.29 (0.003)	0.07 (0.44)
C-peptide T120	-	0,17 (0.11)	-0.09 (0.36)
Insuline T120	-	0.192 (0.05)	-0.04 (0.65)
IGI	-	- 0.17 (0.09)	- 0.21 (0.03)
MAT	-	- 0.28 (0.004)	- 0.04 (0.70)
DIO	-	- 0.25 (0.01)	- 0.14 (0,13)

Tableau 26. Facteurs associés à la surcharge en fer (évaluée par la ferritinémie et le LIC) et à l'insulinorésistance en analyses univariées

Analyses multivariées

En analyses multivariées, le HDL cholestérol était corrélé négativement à la fois avec la ferritinémie ($p = 0.03$) (figure 16A) et avec la surcharge hépatique en fer ($p = 0.03$) (figure 16B). Il en est de même avec les TGP qui étaient corrélés positivement avec la ferritinémie ($p < 0.001$) et la surcharge hépatique en fer ($p=0.02$). La ferritinémie était également corrélée la glycémie à T120 ($p=0.04$) (tableau 27).

	Ferritinémie	LIC
HDL cholestérol	p = 0.03	p = 0.03
GGT	p = 0.30	-
Glycémie à T120	p = 0.004	-
GIA	p = 0.98	-
GIA/GAT	p = 0.16	-
Triglycérides	p = 0.59	-
CRP	p = 0.74	-
TGP	p < 0.001	p = 0.02
MAT	p = 0.25	-
DIO	p = 0.44	-
IGI	-	p = 0.79

Tableau 27. Facteurs associés à la surcharge en fer en analyses multivariées

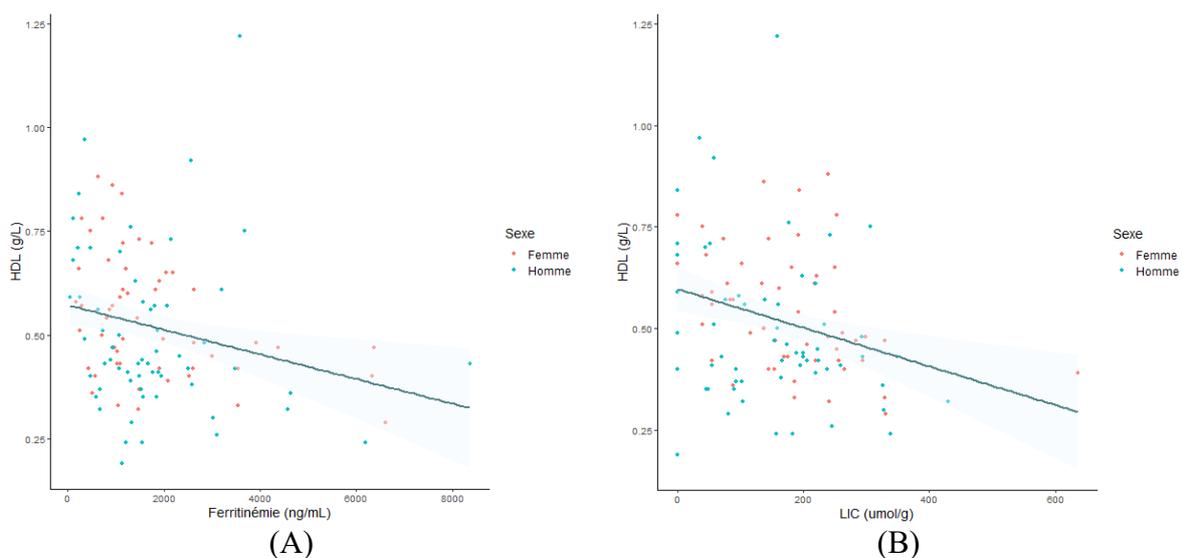


Figure 16. Corrélation négative entre le HDL et (A) la ferritinémie et (B) le LIC

Après ajustement avec l'IMC et le conditionnement par TBI, la ferritinémie n'était plus corrélée au HDL cholestérol ($p=0.05$), mais restait corrélée avec la glycémie à T120 (0.004) et les TGP ($p<0.001$). La surcharge hépatique en fer restait corrélée avec les TGP ($p = 0.04$) et le HDL cholestérol ($p=0.01$).

8. Évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT

La ferritinémie évoluait significativement en fonction du temps ($p<0.001$). Elle augmentait de manière non significative jusqu'à 6 mois après l'alloHSCT puis diminuait de manière significative entre M6 et M12 (tableaux 28 et 29).

	Ferritinémie (ng/ml)		
	Estimation	Min	Max
6 mois avant HSCT	1403.2	968.3	1828.1
M0	1908.7	1667.6	2149.9
M3	2243.3	1941.2	2545.5
M6	2145.1	1782.6	2507.6
M12	1758.3	1667.6	2149.9

Tableau 28. Taux estimés de ferritinémie au cours de la première année post-HSCT

	Ferritinémie (ng/ml)	
	Variation estimée	p value
Comparaison M3 par rapport à M0	334.6	0.05
Comparaison M6 par rapport à M0	236.4	0.25
Comparaison M12 par rapport à M0	- 150.5	0.26
Comparaison M12 par rapport à M6	-386.9	0.02

Tableau 29. Évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT dans la population générale de l'étude

L'évolution de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT était significativement différente chez les patients qui avaient une ferritinémie à M0 ≥ 1000 ng/ml par rapport à ceux qui avaient une ferritinémie < 1000 ng/ml ($p < 0.0001$).

De manière intéressante, chez les patients présentant une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml, l'effet du temps sur l'évolution spontanée de la ferritinémie semblait plus prononcé ($p < 0.001$) que chez les patients qui avaient une ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml ($p = 0.029$). Chez les patients qui avaient une ferritinémie < 1000 ng/ml on observait notamment une diminution plus marquée de la ferritinémie entre M6 et M12 (tableau 30) (figure 17).

	En cas de ferritinémie à M0 ≥ 1000 ng/ml		En cas de ferritinémie à M0 < 1000 ng/ml	
	Variation estimée	p value	Variation estimée	p value
Entre 6 mois avant et M0	-671.68	0.01	-776.57	0.23
Entre M3 et M0	- 11.20	0.95	1168.31	< 0.001
Entre M6 et M0	-169.67	0.36	1475.00	< 0.0001
Entre M12 et M0	-396.51	0.02	558.57	0.07
Entre M12 et M6	-226.84	0.22	-916.43	0.01

Tableau 30. Évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la première année après alloHSCT en fonction de la ferritinémie à M0

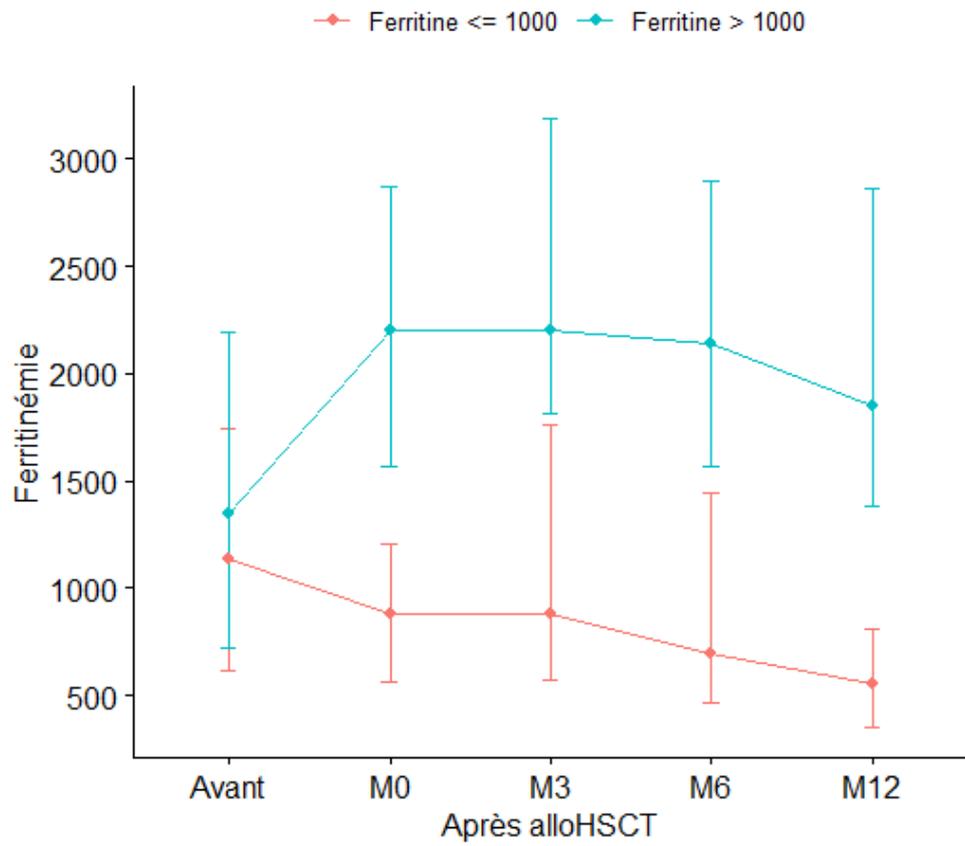


Figure 17. Évolution de la ferritinémie avant et pendant la première année après l'alloHSCT en fonction du taux de ferritinémie à M0

V. DISCUSSION

1. SURCHARGE MARTIALE

1.1. Prévalence de la surcharge martiale

La survenue d'une surcharge martiale un an après allogreffe de CSH est observée chez presque tous les patients, qu'elle soit évaluée par la ferritine (prévalence=93.9%) ou l'IRM hépatique (prévalence=90.4%), en considérant un seuil au-dessus de la normale. Dans la limite des données publiées dans la littérature, il s'agit de la plus large étude que ce soit avant ou après alloHSCT évaluant la surcharge martiale à la fois avec la ferritinémie ou par l'IRM hépatique. De plus, il s'agit actuellement de la seule étude qui a évalué à distance de l'alloHSCT la concentration hépatique en fer par l'IRM hépatique chez tous les patients indépendamment de la ferritinémie. Avant l'alloHSCT, une évaluation systématique n'avait été proposé que dans 2 études avec une prévalence de la surcharge en fer estimée à 85% pour un seuil à 36 $\mu\text{mol/g}$ (1,8 mg/g) et 19% pour un seuil à 126 $\mu\text{mol/g}$ (7 mg/g) dans l'une (72) où la médiane de CGR transfusé était de 20, et une prévalence de 50% pour un seuil à 126 $\mu\text{mol/g}$ (7 mg/g) dans l'autre étude (73) où la médiane de CGR était de 22. Dans notre cohorte, 62% (n=71) des patients avaient un LIC supérieur à 120 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec. Le nombre médian de CGR transfusés par patient avant et après alloHSCT était de 25. Le nombre de CGR transfusés ne semble pas expliquer la prévalence plus faible de la surcharge modérée à sévère dans l'étude de Armand (72) ni la technique IRM.

Comme décrit dans la littérature (73–75), il existe dans notre étude une forte corrélation entre le taux de ferritinémie et la surcharge hépatique en fer 12 mois après alloHSCT. Une corrélation plus faible était parfois observée dans la littérature. Néanmoins il s'agissait d'études

au cours desquelles l'évaluation de la surcharge martiale était réalisée dans la période péri-allogreffe, où plus de paramètres, notamment inflammatoires, peuvent interférer avec la ferritinémie. A distance de la greffe, la corrélation est probablement meilleure, comme observée dans notre étude. L'observation dans notre cohorte d'une diminution significative entre M6 et M12 de l'alloHSCT, en lien avec l'arrêt fréquent des besoins transfusionnels et la diminution des éventuels facteurs confondants (inflammation, GVHD, transfusions) fréquemment retrouvés dans les 6 premiers mois après alloHSCT corrobore le fait que la ferritinémie à 12 mois de l'allogreffe est un bon marqueur de la surcharge en fer de l'organisme.

1.2. Facteurs hématologiques associés à la surcharge martiale

1.2.1. GVHD

Dans notre étude, la ferritinémie à 12 mois de l'alloHSCT était plus élevée chez les patients ayant déclaré une GVHD aigüe par rapport aux autres. Il n'est pas surprenant d'observer une hyperferritinémie juste après la greffe chez des patients présentant une GVHD aigüe en lien avec l'inflammation et une potentielle atteinte hépatique. A distance, ces phénomènes en lien avec la GVHD aigüe devrait néanmoins s'amender et ne plus être responsables d'élévation de la ferritinémie sauf en cas de chronicisation de la GVHD. Cependant, dans notre étude il n'existait pas d'associations entre la ferritinémie et la survenue d'une GVHD chronique.

Une seule autre étude a observé une fréquence accrue de GVHD aigüe chez les patients ayant une ferritine >1000 ng/ml avant la greffe (87). Les auteurs avançaient l'hypothèse que la surcharge en fer induirait des altérations tissulaires faisant le lit des GVHD aigües. Les altérations tissulaires dans ce contexte seraient favorisées par le type de conditionnement.

Toutefois, l'observation dans notre étude que le LIC n'est pas associé à la survenue d'une GVHD aigue ne corrobore pas cette hypothèse.

A l'inverse, les patients qui avait une GVHD chronique avait une surcharge hépatique en fer moins importante. Si la majorité des études n'ont cependant pas constaté d'association significative entre surcharge en fer et une GHVD chronique (70,100,101), une étude menée chez 222 patients avec un suivi médian de 30 mois mettait en évidence une association entre une ferritinémie > 1910 µg/l au moment de la greffe et une baisse des GVHD mais aussi un moins bon pronostic (90). Cette association négative entre surcharge en fer et GVHD chronique pourrait être liée à l'effet immunosuppresseur d'une surcharge en fer. Une autre hypothèse est que l'état inflammatoire chronique lié à la GVHD entraîne une consommation de réserves de fer de l'organisme induisant une baisse de la surcharge en fer chez les patients atteints.

1.2.2. Transfusion de CGR

Comme rapporté dans toutes les études (73,75,91,96), la surcharge en fer qu'elle soit évaluée par la ferritinémie ou l'IRM était associée positivement aux nombres de CGR reçus avant alloHSCT, après alloHSCT et au nombre total de CGR reçus. Classiquement, le seuil de 20 CGR est retenu comme ayant une bonne valeur prédictive d'une surcharge en fer sévère (LIC > 120 µmol/g). Dans l'étude de Wermke (73), une charge transfusionnelle ≥ 20 avait une sensibilité de 79,5% et une spécificité de 75,9% pour prédire une élévation du LIC > 120 µmol/g. L'hémochromatose post-transfusionnelle évoluant dans un contexte d'alloHSCT est en effet fréquente mais néanmoins largement sous-estimée car peu déclarée en hémovigilance.

2. SYNDROME METABOLIQUE

2.1.Prévalence du syndrome métabolique

A environ 12 mois de l'alloHSCT, aucun patient ne présentait un syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATPIII dans notre étude. Seul un peu plus de 10% des patients présentait une insulino-résistance évaluée selon le score HOMA-IR. Un diabète a été déclaré dans l'année suivant l'alloHSCT chez 9 patients de l'étude uniquement, principalement en lien avec l'utilisation d'une corticothérapie. La prévalence de l'obésité dans notre cohorte était de 15.8% à 12 mois de l'alloHSCT.

Cette observation contraste avec les données épidémiologiques françaises comme l'enquête ObEpi 2012 retrouvant une prévalence de l'obésité supérieure à 20% dans la population du Nord-Pas de Calais.

Par ailleurs, la fréquence du syndrome métabolique décrite dans la littérature semble supérieure à celle observée dans notre étude (Cf. tableau 14). Cependant, la prévalence du syndrome métabolique après alloHSCT a principalement été étudiée chez l'enfant or le conditionnement varie fortement selon l'âge de la population étudiée. Dans notre étude, seul 15.2% (n=17) des patients ont bénéficié d'un conditionnement par irradiation « corps-entier » (TBI), alors qu'il s'agit du mode de conditionnement majoritaire chez l'enfant. Le conditionnement par TBI est connu pour être fortement associé à la survenue de syndrome métabolique chez l'enfant, que ce soit dans l'alloHSCT (138) ou dans d'autres pathologies néoplasiques (121,122), en raison de la survenue de lésions pancréatiques (121), endothéliales et hypophysaires radio-induites (123).

Chez l'adulte, seuls deux études ont rapporté une prévalence du syndrome métabolique définie par le NCEP-ATPIII entre 34 et 49 % (140,143) mais l'évaluation a été réalisée après

un suivi médian de 3 et 5 ans après alloHSCT. Dans notre étude, bien que la survenue d'une insulino-résistance à un an d'une alloHSCT soit rare, on observe une augmentation de la prévalence de l'obésité 12 mois après alloHSCT (2.9% vs 15.8%). Malheureusement, nous ne disposons pas du poids des patients avant le diagnostic de la maladie. Aussi nous ne pouvons pas conclure si les cas d'obésité apparus à distance de l'allogreffe correspondaient déjà à des patients obèses avant la maladie mais ayant perdu du poids avec les différentes lignes de traitement. Toutefois, on peut penser que les modifications corporelles avec un périmètre abdominal moyen de 93.5 ± 13.1 cm et un rapport GIA/GAT moyen de 0.3 ± 0.2 peuvent faire le lit du développement d'une insulino-résistance à distance. En effet, contrairement aux critères NCEP-ATP III (population américaine), l'HAS en 2011 a défini l'obésité abdominale par un tour de taille ≥ 80 cm chez la femme et ≥ 94 cm chez l'homme chez l'adulte caucasien.

Cependant dans l'étude de Majhail, la prévalence du syndrome métabolique dans les 2 premières années était comparable à la prévalence pour les patients qui avait un suivi de plus de 2 ans (143).

2.2.Facteurs associés au syndrome métabolique

Dans notre étude, le principal facteur de risque associé à la survenue d'une insulino-résistance évaluée par l'HOMA-IR était l'IMC à distance de l'allogreffe, probable reflet de l'IMC avant la maladie. Comme dans l'étude de Majhail, l'âge, la survenue d'une GVHD, le traitement par anti-calcineurine et la corticothérapie n'était pas associés à la survenue d'une insulino-résistance (143). On observait une tendance non significative à la survenue d'un syndrome métabolique chez les sujets plus âgés comme observé par Annaloro (140) et comme attendu dans la population générale. Le conditionnement non myéloablatif semblait également associé à l'insulino-résistance mais cette constatation peut être liée à la réalisation de ce type de conditionnement chez les sujets plus âgés et fragiles. L'hypogonadisme contrairement à l'étude

d'Annaloro n'était pas associée à la survenue d'un syndrome métabolique (140). Là encore, cette différence est probablement liée à l'évaluation plus précoce dans notre cohorte, la majorité de études ayant montré une association entre hypogonadisme et syndrome métabolique à plus de 5 ans (191). Enfin, la leptine était faiblement mais significativement corrélée à l'HOMA-IR, tout comme dans l'étude d'Annaloro (140) où elle était indépendamment associée à la survenue d'un syndrome métabolique. Outre le lien entre adiposité et leptine, cette association indépendante pourrait refléter un certain degré d'insulinorésistance liée à l'inflammation chez les patients (192).

3. LIEN ENTRE SURCHARGE MARTIALE ET SYNDROME METABOLIQUE

3.1. Surcharge en fer et régulation glycémique

A notre connaissance, notre étude est la seule chez l'adulte allogreffé associant l'évaluation de la surcharge en fer avec une évaluation métabolique et endocrinologique complète. Compte-tenu de l'absence de patients répondant à la définition NCEP-ATP III du syndrome métabolique dans notre cohorte à 12 mois de l'alloHSCT, nous avons utilisé notamment l'HOMA-IR pour rechercher un éventuel lien entre syndrome métabolique et surcharge en fer. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la surcharge martiale 12 mois après alloHSCT et l'HOMA-IR, mais aussi avec la glycémie et l'insulinémie à T120 de l'HGPO. La surcharge en fer étant responsable d'un déficit de l'insulinosécrétion pancréatique, nous avons aussi analysé l'HOMA2S, reflet de la fonction beta-pancréatique, mais nous n'avons pas observé d'association avec la surcharge en fer (résultats non présentés).

Chez l'enfant, Maximova a montré une association entre la surcharge hépatique en fer évaluée par l'IRM avant allogreffe et la survenue d'un syndrome métabolique dans les 6 premiers mois après greffe (75). On notera toutefois que la prévalence du syndrome métabolique après HSCT est bien supérieure à celle observée chez l'adulte et notamment dans l'étude de Maximova, la prévalence atteignait 43%. Aucune description n'était donnée sur les différents paramètres (HDL, triglycérides, glycémie à jeun notamment) composants de la définition du syndrome métabolique même chez l'enfant. Par ailleurs, aucune analyse multivariée n'était présentée pour savoir si la surcharge en fer était indépendamment associée au syndrome métabolique en prenant notamment en compte la prise d'immunosuppresseur, potentiellement pourvoyeur de dyslipidémie, ou le TBI.

La prévalence de l'insulinorésistance étant faible dans notre cohorte, on ne peut écarter le fait que notre étude manque de puissance statistique pour démontrer l'association. Par ailleurs et surtout, l'évaluation du syndrome métabolique est sûrement trop précoce en cohérence avec ce qui est observé dans les autres formes de surcharge en fer comme l'hémochromatose génétique ou la thalassémie où la survenue d'un syndrome métabolique survient après plusieurs années d'évolution de la surcharge en fer.

Finalement, seule la ferritinémie était plus élevée chez les patients présentant une insulinorésistance ou un diabète et était associée indépendamment à la glycémie à T120 de l'HGPO, en lien avec une probable hyperferritinémie dysmétabolique. L'hypothèse principale pour expliquer celle-ci est la présence d'un état inflammatoire chronique en cas d'hyperinsulinisme entraînant une rétention du fer au niveau des macrophages avec une augmentation de la synthèse et du relargage de la ferritinémie. Il n'existait pas cependant de corrélation entre l'insulinémie à T0, T30 ou T120 au cours de l'HGPO et la ferritinémie.

3.2. Surcharge en fer et dyslipidémie

Pour finir, nous avons mis en évidence pour la première fois chez les adultes allogreffés une corrélation négative entre le taux de HDL cholestérol et la surcharge martiale, évaluée à la fois par la ferritinémie et la concentration de fer intra-hépatique. En analyses multivariées, cette association restait significative. Après ajustement à l'IMC et au conditionnement par TBI, deux grands pourvoyeurs de syndrome métabolique, cette corrélation restait significative pour la surcharge hépatique en fer.

Si les perturbations du bilan lipidique peuvent être secondaires aux traitements immunosuppresseurs, dans notre étude, la majorité des patients n'étaient plus traités par immunosuppresseurs à 1 an de l'alloHSCT. Une association entre ferritinémie et altérations du métabolisme lipidique a également été observée dans une autre étude où les patients atteints de surcharge en fer présentaient des niveaux plus élevés d'HOMA-IR, de triglycérides mais aussi des taux plus bas de HDLc par rapport aux témoins (193).

Dans l'hémochromatose génétique, une étude a mis en évidence une altération des particules de HDL mais pas de leur fonctionnalité chez des patients présentant une hémochromatose génétique C282Y homozygote en comparaison d'un groupe contrôle (homozygote non C282Y) (194). Il en est de même chez les patients thalassémiques pour qui le cholestérol semble également être la cible principale de la modification oxydative induite par l'excès de fer libre non lié à la transferrine (195).

La surcharge en fer induit en effet la production de fer « libre » non liée à la transferrine responsable d'un stress oxydatif non négligeable (196,197) qui jouerait un rôle important dans

la survenue d'un dysfonctionnement endothélial et faciliterait l'oxydation des LDL et HDL. Il est en effet maintenant admis que dans les états pathologiques, tels que l'environnement oxydatif et pro-inflammatoire, il existe un remodelage du HDL cholestérol, modifiant la fonctionnalité de la particule et expliquant le risque athérogène accru (198)

En dehors du HDL cholestérol, les pathologies de surcharge en fer semblent toutes fortement associées au développement d'une hypertriglycéridémie. Dans l'hémochromatose héréditaire, les mutations du gène HFE pourraient en effet jouer un rôle important dans le développement d'une hypertriglycéridémie primaire (199). Bien qu'aucune corrélation entre les triglycérides et la surcharge en fer n'ait été mise en évidence dans notre cohorte, la prévalence de l'hypertriglycéridémie est élevée chez les patients adultes allogreffés.

Par ailleurs, une baisse du cholestérol total, HDL et LDL est observé à la phase active des hémopathies notamment des leucémies aiguës comme des cancers non hématologiques (200). Il a été montré que le cholestérol HDL diminue en cas de prolifération tumorale rapide afin de prévenir une perte du pool intracellulaire du cholestérol (201). Un rôle inhibiteur du HDL cholestérol sur l'angiogenèse et l'invasion tumorale a été suggéré et rapporté à ses effets anti-inflammatoires et ses propriétés anti-oxydatives (202) Une association inverse entre HDL et risque de cancer a été montré par plusieurs études cependant il n'est pas encore clair s'il existe un lien de causalité entre la baisse du HDL et la survenue d'un cancer ou si la baisse du HDL est un épiphénomène associé en lien avec l'inflammation et le renouvellement cellulaire (202).

Les patients présentant une hémopathie ont un risque cardio-vasculaire augmenté à long terme (14). Les patients présentant une surcharge en fer ont également un risque élevé de maladie cardiovasculaire en raison de la survenue de plusieurs modifications des paramètres

métaboliques (augmentation des triglycérides et diminution du HDL) (193). En effet, la baisse du HDL cholestérol est associée à un risque accru de pathologies cardiovasculaires. Cependant, les essais pharmacologiques visant à augmenter le HDL n'ont pas permis de montrer une baisse du risque cardiovasculaire (203). Cela peut être lié au fait que les données récentes de la littérature montrent qu'à l'opposé, une élévation trop importante du cholestérol est aussi associée à un risque accru de pathologies cardiovasculaires (et de cancers aussi) (204).

Finalement, nos résultats confirment la survenue de modifications métaboliques précoces avec notamment une baisse du HDL cholestérol chez les patients présentant une surcharge martiale 12 mois après allogreffe de CSH. Ces modifications métaboliques engendrées par le stress oxydatif et la surcharge martiale peuvent prédisposer à la survenue d'un syndrome métabolique à long terme et favorisent le développement d'une dyslipidémie « athérogène » responsable de l'augmentation du risque cardio-vasculaire chez ces patients dès la première année après l'alloHSCT.

4. PERSPECTIVES

4.1. La ferritinémie, un marqueur de surcharge en fer

Nous avons donc montré que la ferritinémie à 12 mois de l'alloHSCT était un bon marqueur de la surcharge hépatique en fer. Dans notre étude, un taux de ferritine à 12 mois de l'alloHSCT supérieur à 512 ng/ml était prédictif d'un LIC supérieur à 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 91%. De même, un taux de ferritine à M12 supérieur à 936 ng/ml était prédictif d'une surcharge hépatique en fer modérée à sévère avec un LIC supérieur à 90 $\mu\text{mol/g}$ (Se = 87% et Sp = 70%) (résultats non présentés). Des résultats similaires ont été retrouvés dans la littérature (70). Dans notre cohorte, seuls 3 patients

présentaient une surcharge hépatique en fer modérée ($< 90 \mu\text{mol/g}$) sans hyperferritinémie ($< 300 \text{ ng/ml}$) en regard et seul 1 patient avait une ferritinémie $> 1000 \text{ ng/ml}$ sans surcharge hépatique en fer. Chez les patients porteurs d'une surcharge hépatique en fer $> 126 \mu\text{mol/l}$, ils semblent rares d'observer dans notre étude comme dans la littérature (71) une ferritinémie inférieure à 1000 ng/ml (9 patients de notre série soit 8%).

À la vue de ces éléments, puisqu'il semble néanmoins rare d'objectiver une surcharge hépatique sans hyperferritinémie et qu'un taux de ferritine à M12 supérieur à 936 ng/ml semble prédictif d'une surcharge hépatique en fer modérée à sévère, la réalisation d'une IRM métabolique à 12 mois de l'alloHSCT semble alors intéressante en cas de ferritinémie à M12 comprise entre 300 et 900 ng/ml ou en cas de facteurs confondants. Dans l'intervalle, un suivi rapproché de la ferritinémie à M3, M6 et M12 semble justifié notamment chez les patients dont la ferritinémie avant alloHSCT était supérieure à 1000 ng/ml ou en cas de dépendance transfusionnelle.

4.2.Conséquences thérapeutiques

Sur le plan thérapeutique, il est habituel de proposer dans notre centre d'étude une surveillance simple de la surcharge martiale dans la première année de l'alloHSCT avec un dosage de la ferritinémie à 3 mois, 6 mois et 1 an après alloHSCT complété par une IRM hépatique à 1 an post-greffe (ou entre 6 et 12 mois en cas de ferritinémie $> 1000 \text{ ng/ml}$). Un traitement est ensuite proposé, soit par saignées soit par chélateur du fer, en cas de ferritine $> 400 \text{ ng/ml}$ chez l'homme et $> 200 \text{ ng/ml}$ chez la femme, associée à une surcharge hépatique en fer $> 36 \mu\text{mol/g}$ et si l'espérance de vie du patient est supérieure à 1 an. Ce traitement est volontairement débuté entre 6 et 12 mois après l'allogreffe et souvent introduit lors de

l'hospitalisation de jour réalisé à 12 mois de l'alloHSCT dans le service d'endocrinologie pour le bilan des complications métaboliques et endocriniennes de l'alloHSCT.

La faible prévalence du syndrome métabolique chez l'adulte à un an d'une alloHSCT dans la littérature et l'absence d'association précoce entre la surcharge en fer et la survenue d'une insulino-résistance dans notre étude conforte cette proposition d'absence thérapeutique la première année suivant la greffe. Néanmoins, nous devons rester vigilant sur le risque athéromateux et cardiovasculaire précoce de ces patients puisqu'il existe des modifications métaboliques et surtout lipidiques précoces et non négligeables (baisse du HDL cholestérol) liées au stress oxydatif et à la surcharge en fer.

4.3. Étude du pronostic des patients de la cohorte et de leur évolution cardiovasculaire et métabolique à 5 ans de l'alloHSCT

Concernant le risque de rechute, la survie sans récurrence, la mortalité spécifique, il serait intéressant d'étudier ces critères dans notre cohorte et voir s'ils sont corrélés à la ferritinémie et au HDL cholestérol comme cela a pu être mis en évidence dans certaines études. Les patients ayant été inclus entre 2015 et 2020, nous disposons actuellement d'un suivi de 5.3 ± 3.4 ans depuis le diagnostic de la maladie et de 3.5 ± 1.0 ans depuis l'alloHSCT.

Sur le plan métabolique, il serait intéressant d'évaluer les patients de la cohorte à 5 ans de l'alloHSCT afin de réévaluer la prévalence et les différentes caractéristiques du syndrome métabolique chez les adultes allogreffés à plus long terme. Néanmoins, il est possible que cette étude n'objective pas de prévalence accrue du syndrome métabolique puisque tous les patients présentant une surcharge en fer à M12 bénéficient d'un traitement, qu'il s'agisse de saignées ou d'un traitement par chélateur du fer. Notre cohorte a néanmoins la particularité d'une

absence thérapeutique précoce sur la surcharge en fer (dans la première année après HSCT) et on pourrait ainsi voir l'effet de la surcharge en fer évoluant pendant 1 à 2 ans sur les paramètres métaboliques à long termes.

Pour finir, en raison de la baisse précoce du HDL cholestérol chez les patients présentant une surcharge en fer et de son risque athéromateux connu, il serait également intéressant de réaliser une étude longitudinale à 5 ans de l'évaluation initiale ou de la greffe, pour réévaluer le risque cardiovasculaire de ces patients en réalisant par exemple un échodoppler artériel des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs avec mesure de l'épaisseur intima/média ainsi qu'un coroscanner complémentaire.

ANNEXE 1 : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

SUR L'HEMATOPOIESE ET LES PRINCIPALES

HEMOPATHIES MALIGNES

I. L'HEMATOPOÏESE

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des différentes cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique (CSH). Cette synthèse est un phénomène physiologique, dynamique et continu, qui a lieu tout au long de la vie humaine, et est élaboré exclusivement dans la moelle osseuse.

Chez l'homme adulte, la moelle osseuse hématopoïétique est située dans le squelette central (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques) ainsi que dans les épiphyses des os longs (fémur, humérus). Elle contient les cellules souches hématopoïétiques multipotentes, qui donnent naissance aux trois lignées de cellules retrouvées dans le sang périphérique :

- Les globules blancs (leucocytes),
- Les globules rouges (érythrocytes),
- Les plaquettes (thrombocytes).

La moelle osseuse joue également un rôle primordial dans le système immunitaire en assurant la différenciation et la maturation des lymphocytes, impliqués dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux.

En cas de dysfonctionnement de cette hématopoïèse, d'origine maligne ou non, il survient alors ce qu'on appelle couramment une « hémopathie » caractérisée par l'apparition de

modifications d'une ou de plusieurs lignées sanguines, soit en excès (exemple : leucémie lymphoïde aigue), soit en insuffisance (exemple : syndrome myélodysplasique).

II. LES PRINCIPALES HEMOPATHIES MALIGNES

2.1. Les leucémies myéloïdes aigues

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont un ensemble de proliférations malignes aboutissant à l'accumulation dans la moelle et dans le sang, de progéniteurs des cellules sanguines immatures (« blastes »), de nature myéloïde.

La LAM est le type le plus courant de leucémie chez l'adulte avec environ 3000 nouveaux cas de LAM par an en France.

2.2. Les leucémies aigues lymphoblastiques

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne, liée à la multiplication incontrôlée de cellules souches lymphoïdes immatures (lymphoblastes) qui envahissent la moelle osseuse et entraînent alors une insuffisance médullaire secondaire.

La LAL est plus rare puisque l'on compte environ 1000 nouveaux cas par an en France. Elle représente 80% des leucémies aigues de l'enfant et 20% des leucémies aigues de l'adulte.

2.3. Les lymphomes

Un lymphome est un cancer du système immunitaire qui se développe au dépend des lymphocytes. Il existe deux principaux types de lymphomes :

- Le lymphome de Hodgkin (LH),
- Les lymphomes non hodgkiniens (LNH).

2.4.Le myélome multiple

Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui se caractérise par la prolifération excessive dans la moelle osseuse de plasmocytes anormaux.

2.5.Les syndromes myélodysplasiques (SMD)

Les syndromes myélodysplasiques forment un ensemble de maladies caractérisées par la production insuffisante de cellules sanguines matures et saines par la moelle osseuse.

Ils comprennent les pathologies suivantes :

- Anémie réfractaire
- Cytopénie réfractaire
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)

2.6.Les syndromes myéloprolifératifs

Un syndrome myéloprolifératif est une maladie caractérisée par une production anormale de cellules souches myéloïdes qui conservent néanmoins une capacité de différenciation. Il existe 4 grands syndromes myéloprolifératifs :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Maladie de Vaquez (MV)
- Thrombocytémie essentielle (TE)
- Splénomégalie myéloïde (MF)

Sources : <http://www.hematocell.fr/> ; <https://sfh.hematologie.net/>

ANNEXE 2 : EFFETS METABOLIQUES ET
ENDOCRINIENS DES CHIMIOETHERAPIES ET
IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISES DANS
L'ALLOGREFFE DE CSH

I. CHIMIOETHERAPIES

NOM DE LA MOLECULE	CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS ENDOCRINIENS	EFFETS METABOLIQUES
Busulfan (BUSILVEX, MYLERAN)	Agent alkylant	Hypogonadisme IOP Infertilité Hypocalcémie Hypokaliémie Hypomagnésiémie Hypophosphatémie Hyponatrémie	Hyperglycémie Hypertension Prise de poids
Fludarabine (FLUDARA)	Analogue de la purine	-	-
Cyclophosphamide (ENDOXAN)	Agent alkylant	Azoospermie Aménorrhée IOP Retard pubertaire	Hyper/Hypoglycémie SIADH Hyper/hypotension Prise de poids
Thiotépa (TEPADINA, MYAMBUTOL)	Agent alkylant	Azoospermie Aménorrhée	-
Melphalan (ALKERAN)	Agent alkylant	Aménorrhée	-
Etoposide (CELLTOP, VEPESID)	Cytostatique	-	Hyper/hypotension
Cytarabine (ARACYTINE, DEPOCYE, VYXEOS)	Anti métabolites	Azoospermie Aménorrhée	Hyperuricémie

II. IMMUNOSUPPRESSEURS

NOM DE LA MOLECULE	CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS ENDOCRINIENS	EFFETS METABOLIQUES
Cyclosporine A (NEORAL)	Inhibiteurs des anticalcineurines	Hyperkaliémie Hypomagnésiémie	Hypertension Dyslipidémie (Hypercholestérolémie) Hyperuricémie
Tacrolimus (ADVAGRAF, PROGRAF, MODIGRAF)	Inhibiteurs des anticalcineurines	Hyperkaliémie Hypomagnésiémie Diabète et intolérance au glucose	-
Sirolimus (RAPAMUNE)		-	Hypertriglycéridémie Élévation du LDLc
Méthotrexate (IMETH)	Anti-métabolite	Oligospermie Impuissance Aménorrhée Infertilité Baisse de libido	-
Mycophénolate Mofétil (CELLCEPT)	Anti-métabolite	Hyperkaliémie	Dyslipidémie Hyperuricémie

ANNEXE 3 : RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI

A LONG TERME POST ALLOGREFFE DE CSH

Un premier comité d'Experts formé par le CIBMTR, l'EBMT et l'ASBMT a été créé en 2006 pour rédiger le premier consensus sur le suivi et la prise en charge des complications à long terme de l'allogreffe de moelle, mise à jour récemment en 2012 (196) et 2017 (197). Sur le plan national, la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a également rédigé des recommandations entre 2013 et 2016 (44,51,68,198,199) qui sont résumées dans le tableau ci-dessous.

RECOMMANDATIONS FRANCAISES

PARAMETRES	SUIVI	REMARQUES
Ferritinémie	A M3, M6, M12 post HSCT Puis 1x/an si ferritine > 500 ng/ml	Après résolution du phénomène inflammatoire (infection, GVHD) Arrêt du suivi si le taux de ferritine est normal en l'absence de transfusion CGR
Surcharge martiale	IRM hépatique	A M12 si ferritine > 1000 ng/ml Ou entre 6 et 12 mois, avant de commencer un traitement par saignées ou chélateur
	Biopsie hépatique	Non recommandée
IRM cardiaque	Non systématique	Envisageable à 1 an postHSCT si présence d'une perturbation de la fonction cardiaque et d'une surcharge hépatique à l'IRM

Hépatopathie	Bilan hépatique (bilirubine, PAL et transaminases)	Tous les 3 à 6 mois pendant 1 an Puis 1x/an	A adapter en fonction des résultats et des antécédents
	PCR VHB, VHC	Non systématique	En cas de VHB et/ou VHC connu
Diabète	Glycémie à jeun HbA1c	1x/an	
Dyslipidémie	CT, HDL, LDL, TG	1x/an	
Dysthyroïdie	TSH, T4L	A M6 et M12 Puis 1x/an à vie	
	Échographie thyroïdienne	Tous les 5 ans en cas d'anomalie clinique Tous les ans chez l'enfant surtout si TBI avant 10 ans	
Hypogonadisme	FSH, LH, testostérone, SPB (Homme)	A 1 an Puis en cas de baisse de la libido ou de dysfonction érectile	
	FSH, LH, E2 (Femme)	A 1 an Puis 1x/an	Examen gynéco 1x/an FCU tous les 3 ans après 21 ans
Croissance	Taille, poids, IMC	Régulièrement	Réaliser un âge osseux en cas de variation d'1 DS par rapport à la taille préHSCT
Puberté (fille)	Stade Tanner FSH, LH, estradiol, AMH, inhibine B	A partir de 9 ans ou à partir de 1 an post-greffe si déjà pubère	
Puberté (garçon)	Stade Tanner Volume testiculaire LH, FSH, Testostérone et inhibine B	A partir de 11 ans ou à partir de 1 an post-greffe si déjà pubère	
Insuffisance corticotrope	Cortisol à 8h, natrémie et kaliémie	48 heures et 1 semaine après l'arrêt de la corticothérapie	* Si corticothérapie de moins de 3 mois
	Test Synacthène®	1 mois après la prise quotidienne d'hydrocortisone	* Si corticothérapie de plus de 3 mois
Ostéoporose	DMO (Z-Score chez l'enfant)	A 1 an, 5 ans puis 10 ans post HSCT	A 18 ans chez l'enfant (fin de croissance), puis arrêt si normale

ANNEXE 4 : RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

SUR LE METABOLISME DU FER CHEZ L'HOMME

I. PHYSIOLOGIE NORMALE DU METABOLISME DU FER

1.1. Les principaux rôles du fer

Le fer est un élément primordial à la vie. Il remplit essentiellement les fonctions de captage et de transport de l'oxygène via les globules rouges et participe à la croissance et à la différenciation cellulaire. Il participe également à d'autres processus métaboliques clés (200) :

- Fonction des cellules bêta du pancréas (insulinosécrétion et apoptose)
- Fonction du tissu adipocytaire (différenciation, thermogénèse, production hormonale)
- Fonction du tissu hépatique et musculaire (métabolisme du glucose)
- Fonction des cellules hypothalamiques (régulation de l'appétit, thermorégulation)
- Fonction du microbiote intestinal (défense contre les agents pathogènes)
- Fonction du système immunitaire (prolifération et différenciation lymphocytaire, défense contre les agents pathogènes)

1.2. Les différentes sources d'apport et d'élimination du fer

La principale source de fer de l'organisme (70-80%) provient des érythrocytes sénescents ou endommagés, qui libèrent le fer via la **dégradation de l'hémoglobine** (phagocytose macrophagique). Il existe également une source alimentaire par **absorption duodénale entérocytaire**, qui reste néanmoins minoritaire (environ 1 à 2 mg par jour), et vise uniquement à compenser les pertes physiologiques et les éventuelles pertes excessives.

1.3. Absorption intestinale, transport et stockage du fer

Une fois absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes (duodénum), le fer alimentaire hémique est soit stocké (couplé à la ferritine), soit libéré dans le sang circulant (grâce à la ferroprotéine) puis couplé à sa protéine de transport (la transferrine) et distribué à l'ensemble de l'organisme. L'ensemble de ces mécanismes est sous contrôle de l'hépcidine (61).

Dans les conditions normales, le corps humain contient entre 2,5 grammes de fer (chez la femme) et 3,5 grammes de fer (chez l'homme). Ce fer est en grande partie contenu dans les globules rouges. Le reste est stocké principalement dans le foie (par liaison à la ferritine), mais également dans les fibres musculaires, les macrophages, et la moelle osseuse (201).

1.4. Principaux acteurs du métabolisme du fer et leur rôle

Ferroportine : Assure le transport transmembranaire du fer au niveau du pôle basal des entérocytes pour qu'il puisse ensuite être libéré dans le sang.

Ferritine : Constitue la réserve en fer des cellules. La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine contenue dans les tissus de l'organisme et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme.

Transferrine : Protéine de transport du fer dans l'organisme, elle assure la distribution du fer, principalement pour l'érythropoïèse, mais également vers l'hépatocyte pour sa mise en réserve et permet la mobilisation des réserves de fer. Sa synthèse par l'hépatocyte est inversement proportionnelle à la quantité de fer intracellulaire, ainsi une diminution des réserves en fer entraîne une augmentation de sa synthèse.

Hepcidine : Majoritairement synthétisée dans le foie, elle est l'hormone clé de la régulation du métabolisme du fer. Elle inhibe le passage du fer dans la circulation générale, par dégradation de la ferroportine.

1.5. La régulation du métabolisme du fer

L'homéostasie du fer dans l'espèce humaine est donc très finement régulée par l'hepcidine. Ainsi, une quantité égale de fer est à la fois absorbée (entérocytes), recyclée (macrophages), stockée (foie, muscles, os et autres tissus) et éliminée chaque jour. Le capital en fer représente un système très fermé. L'organisme ne possède pas de moyen efficace d'éliminer naturellement une surcharge en fer.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DU METABOLISME DU FER

2.1. Déséquilibre de l'homéostasie du fer

En cas de carence en fer, l'expression de l'hepcidine est alors réprimée ce qui entraîne une diminution de la dégradation de la ferroportine, favorisant le recyclage du fer stocké dans les cellules cibles et une diminution de la ferritinémie.

En cas d'excès de fer, la synthèse d'hepcidine augmente et entraîne une augmentation de la dégradation de la ferroportine, empêchant ainsi le relargage du fer dans le sang circulant, tout en favorisant son stockage sous forme de ferritine induisant la survenue d'une hyperferritinémie et à fortiori d'une éventuelle surcharge en fer.

2.2.Conséquences clinico-biologiques du déséquilibre du métabolisme du fer

La carence en fer induit classiquement une anémie microcytaire hypochrome arégénérative, responsable d'une asthénie, d'une dyspnée, d'une faiblesse et de pâleur.

La surcharge en fer, dont les étiologies sont multiples (hémochromatose, dérégulation de l'absorption du fer, maladies hématologiques, transfusions itératives), aboutit quant à elle à une atteinte multiple d'organes. La première cause de mortalité liée aux surcharges en fer, est d'origine cardiaque (troubles du rythme et insuffisance cardiaque) puis hépatique (cytolyse, cirrhose et cancer du foie). Il existe également des atteintes endocriniennes, de type diabète insulino-dépendant, hypothyroïdie, retard pubertaire, aménorrhée secondaire.

2.3.Toxicité du fer

Normalement, le fer présent dans le plasma et dans les cellules de l'organisme est lié à des composés qui le rendent inactif redox.

Néanmoins en cas d'excès de fer persistant, la surcharge en fer tente de se lier à la transferrine pour être emmagasinée sous forme de ferritine. Cependant, la capacité de la transferrine à se lier au fer est vite dépassée, ce qui mène à la production de fer « libre » non lié à la transferrine (NTBI) capable de traverser librement les barrières membranaires et de causer des dommages oxydatifs (202).

Ce fer « libre » conduit en effet à la génération d'un excès de radicaux libres perturbant l'équilibre redox cellulaire et entraînant ainsi un stress oxydatif. Les radicaux libres se lient à divers composants cellulaires (système réticulo-endothélial) au niveau des cardiomyocytes et

des hépatocytes (entre autres) devenant ainsi toxiques pour les organes et responsables de défaillance d'organes (202,203).

Ainsi, même si le fer est important du point de vue physiologique, la surcharge en fer est toxique en raison de sa capacité à libérer et à accepter des électrons et créer ainsi des radicaux libres (responsable du stress oxydatif).

ANNEXE 5 : DEFINITIONS ET RAPPELS

PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LES DIFFERENTS TROUBLES DU METABOLISME GLUCIDIQUE ET SUR LE SYNDROME METABOLIQUE

I. LES TROUBLES DU METABOLISME GLUCIDIQUE

1.1. Définitions de l'hyperglycémie à jeun et de l'intolérance aux hydrates de carbone

En 2003, le comité d'experts sur le diagnostic et la classification du diabète sucré a reconnu un groupe intermédiaire d'individus dont les taux de glucose ne répondent pas aux critères du diabète, mais sont néanmoins supérieurs aux sujets normaux (204). Ces personnes ont été définies comme ayant soit une glycémie à jeun altérée (hyperglycémie à jeun), soit une tolérance au glucose altérée (intolérance aux hydrates de carbone), résultant toutefois du même processus pathologique que le diabète sucré.

L'**hyperglycémie à jeun** est ainsi définie par un taux de glucose plasmatique à jeun (GAJ) compris entre 1,00 g/l (5,6 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l).

L'**intolérance aux hydrates de carbone** est définie par une valeur de la glycémie 2 h après la réalisation d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO 75g) comprise entre 1,40 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l).

1.2.Définition du diabète sucré

Le **diabète sucré** est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). Il est défini par une élévation de la glycémie plasmatique à jeun (GAJ) $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l), confirmée à 2 reprises, et/ou une élévation de la glycémie plasmatique $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l), à tout moment de la journée, et/ou une élévation de la glycémie plasmatique $\geq 2,00$ g/l (11,1 mmol/l), 2h après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO 75g) (205).

1.3.Prévalence des troubles du métabolisme glucidique

La prévalence du diabète a considérablement augmenté dans le monde, avec un nombre de personnes atteintes de diabète sucré qui a plus que doublé au cours des 20 dernières années (206). La prévalence mondiale du diabète, standardisée selon l'âge, est en effet désormais passée de 4,3% en 1980 à 9,0% en 2014 chez les hommes, et de 5,0% en 1980 à 7,9% en 2014 chez les femmes (207).

1.4.Physiopathologie des troubles du métabolisme glucidique

Les deux principaux processus pathogènes impliqués dans le développement d'un trouble de la tolérance glucidique sont un **défaut de sécrétion d'insuline** liée ou non à une destruction des cellules β du pancréas (auto-immune ou non), et une **résistance à l'action de l'insuline** au niveau des tissus cibles (insulinorésistance). L'hyperglycémie ne devient prononcée qu'après la perte de plus de 80% de la fonction des cellules bêta (204,206). Dans les troubles de la tolérance glucidique associée au syndrome métabolique, c'est l'insulinorésistance qui prime associée à une insulino-pénie initialement dite relative.

1.5.Méthode de mesure des différents troubles du métabolisme glucidique

Les différents troubles du métabolisme glucidiques peuvent être évalués par deux examens biologiques simples, reproductibles et peu invasifs :

- La mesure de l'HbA1c : Elle permet de déterminer la moyenne des glycémies sur trois mois. Elle est particulièrement utile et constitue le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques.
- Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) : Il permet d'explorer la glycorégulation et ne présente aucune contre-indication. Il reste néanmoins inutile en cas de diabète avéré. Le test consiste à faire boire 75g de glucose monohydraté dissout dans de l'eau citronnée et froide (sans sucre ajouté), en moins de 5 minutes et à la concentration de 25 g/100ml, puis de mesurer la glycémie et l'insulinémie à différents temps (selon prescription médicale). Habituellement, le dosage de la glycémie et de l'insulinémie est limité à T0 et T120 pour le dépistage de l'intolérance au glucose. Il peut parfois être ajouté des dosages à T30, T60 et T90, voire des dosages du C-Peptide.

II. LE SYNDROME METABOLIQUE

2.1.Définition du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, ou « syndrome X », ou encore appelé « syndrome de résistance à l'insuline » est un groupe d'anomalies métaboliques complexes défini par un ensemble de facteurs étroitement liés (notamment la résistance à l'insuline et l'obésité abdominale) qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses et de diabète de type 2 (208).

La définition du NCEP ATPIII publiée en 2001 est actuellement la plus utilisée mais reste néanmoins encore débattue de nos jours. Leur définition requiert la présence simultanée de 3 critères sur 5 permis les suivants (209) :

- Une **obésité abdominale** (périmètre abdominal ≥ 102 cm chez l'homme et ≥ 88 cm chez la femme),
- Une **hypertriglycéridémie** (TG $\geq 1,50$ g/l)
- Une **baisse du HDL cholestérol** (HDL cholestérol $\leq 0,40$ g/l chez l'homme et ≤ 0.50 g/l chez la femme)
- Une **élévation de la pression artérielle** (TA $\geq 130/85$ mmHg), ou prise de médicaments contre l'hypertension artérielle
- Une **insulinorésistance** (glycémie à jeun $\geq 1g/l$), ou prise de médicaments contre le diabète sucré.

2.2.Prévalence du syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique selon la définition du NCEP ATPIII, ajustée à l'âge, ne cesse d'augmenter. Elle se situait entre 4,4 et 5,6 % de la population française en 1999, puis a été évaluée proche de 25% en 2003 (210).

2.3.Pronostic et complications du syndrome métabolique

La présence d'un syndrome métabolique est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires avec un risque relatif entre 2 et 3 pour la maladie coronarienne et proche de 2 pour la mortalité cardiovasculaire (211). Ces complications sont principalement liées à l'association entre, d'une part, l'**insulinorésistance** (+/- associée à l'intolérance au glucose) et l'**obésité abdominale** et, d'autre part :

- Une dyslipidémie athérogène (baisse du HDL et augmentation du LDL)
- Une hypertension artérielle
- Un état pro-inflammatoire propre au syndrome métabolique (augmentation de la CRP)
- Un état pro-thrombotique (augmentation du fibrinogène)

2.3.1. Focus sur le rôle majeur de l'obésité abdominale

Rappels sur la composition corporelle

Le corps humain peut schématiquement être divisé en deux grandes parties : d'une part la « masse maigre », représentée par le tissu musculaire, le tissu osseux, le sang et les autres tissus (conjonctif, nerveux, etc.) et d'autre part, la « masse grasse » composée de l'ensemble du tissu adipeux (adipocytes). Au sein du tissu adipeux, on distingue la graisse abdominale totale (GAT), comprenant la graisse sous-cutanée (GSC) et la graisse viscérale intra-abdominale (GIA). La majorité de la graisse étant habituellement sous-cutanée (80% chez les hommes, 90% chez les femmes).

Intérêts de la mesure de la graisse abdominale

Nous savons depuis de nombreuses années que la distribution de la graisse corporelle est en fait bien plus importante que la mesure de la masse grasse totale (représentée par l'IMC). En effet, la GIA est un facteur de risque cardiovasculaire largement reconnu et associé au syndrome métabolique (212). En 2007, Fox et al avait mis en évidence une association significative entre la GIA et la pression artérielle, la glycémie, les triglycérides, le HDL-cholestérol, le diabète et le syndrome métabolique (213).

Rôle du tissu adipeux viscéral

Le tissu adipeux blanc, et plus particulièrement la graisse viscérale, est un tissu avec une fonction endocrinienne majeure. Il sécrète plusieurs molécules pro-inflammatoires et hormones regroupées sous le terme général d'adipocytokines telle que la leptine, l'adiponectine, l'angiotensinogène, l'angiotensine II, la résistine, l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et les prostaglandines (214).

2.3.2. Focus sur le rôle majeur de l'insulinorésistance

Définition de l'insulinorésistance

La résistance à l'insuline est une augmentation compensatoire des concentrations plasmatiques d'insuline basale pour maintenir des concentrations plasmatiques basales de glucose dans les valeurs normales.

Physiopathologie de l'insulinorésistance

La physiopathologie de l'insulinorésistance est complexe et très étroitement liée à l'obésité abdominale et à l'inflammation chronique qu'elle engendre (215). De plus en plus d'études sur la population humaine et issues de la recherche animale ont effectivement établi des corrélations entre l'inflammation chronique et la résistance à l'insuline. Ainsi, il est communément supposé que l'activité inflammatoire des macrophages du tissu adipeux abdominal peut contribuer à la pathogenèse de la résistance à l'insuline (216).

En effet, parmi les principales adipocytokines secrétées par l'adipocytes, le TNF α est un composant bien connu de l'insulinorésistance (216,217). La leptine joue également un rôle majeur puisqu'elle possède des effets périphériques pancréatiques qui entraînent

physiologiquement une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline dans les cellules bêta pancréatiques, afin d'adapter l'homéostasie du glucose à la quantité de graisse corporelle. Néanmoins, chez la plupart des individus en surpoids, la régulation physiologique par la leptine semble être perturbée, appelée communément « résistance à la leptine ». Cette résistance à la leptine au niveau de la cellule bêta pancréatique contribue au développement d'une hyperinsulinémie chronique et à fortiori à un diabète de type 2 (218).

2.4.Méthode de mesure des différents paramètres du syndrome métabolique

2.4.1. Mesure de la graisse abdominale

Il existe classiquement 5 moyens de mesure de la répartition de la graisse abdominale :

- Les mesures anthropométriques : Le poids, la taille, l'IMC et le périmètre abdominal sont les mesures anthropométriques les plus utilisées dans la pratique courante. Le périmètre abdominal est mesuré sur le plan horizontal à hauteur des deux crêtes iliaques et est généralement bien corrélé à la quantité de graisse abdominale. Cependant, cela ne permet pas de distinguer précisément les différents tissus (MM, GAT et GIA).
- L'Impédancemétrie : Elle correspond en une mesure de la résistance au passage d'un courant électrique. Des formules permettent alors d'obtenir une estimation de la MM et de la MG du corps entier, de manière simple, non invasif et reproductible. Cependant, encore une fois, elle ne permet pas d'analyser tous les compartiments, et notamment pas de faire la distinction entre GIA et GSC.
- L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) : C'est la méthode la plus utilisée en routine car elle permet d'évaluer à la fois la composition corporelle (MG, MM) et de

distinguer la GIA et la GSC, grâce à des logiciels adaptés. Elle reste néanmoins un examen peu accessible en pratique courante (219).

- Le scanner abdominal : La tomodensitométrie en coupe abdominale permet une excellente évaluation de la graisse abdominale et notamment de la GSC et de la GIA en utilisant une coupe située entre L4 et L5. Cette méthode a néanmoins l'inconvénient d'être irradiante et coûteuse.
- L'IRM métabolique : L'IRM utilise la même technique que le scanner, mais à l'avantage de ne pas être irradiante. En revanche, elle reste une méthode plus longue, plus coûteuse, moins accessible selon les centres médicaux (220). Néanmoins, elle a l'avantage chez les patients allogreffés de mesurer dans le même temps la surcharge hépatique en fer et le périmètre abdominal.

2.4.2. Mesure de l'insulinorésistance

- Le clamp test euglycémique hyperinsulémique

Il consiste en la perfusion continue d'insuline pendant une durée de 2 à 3 heures et à calculer parallèlement la quantité de glucose à perfuser pour maintenir la glycémie constante. Elle est la technique d'évaluation la plus fiable et qui demeure la méthode de référence mais reste lourde pour les patients et difficilement réalisable au quotidien. Elle se limite donc à un contexte de recherche clinique uniquement.

- HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance):

Désormais, plusieurs estimations de l'action de l'insuline sont disponibles, notamment la concentration d'insuline plasmatique à jeun et l'évaluation du modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) décrit pour la première fois en 1985 (221). C'est une

méthode pour évaluer la fonction des cellules β et la résistance à l'insuline (IR) calculée par une formule à partir de concentrations basales (à jeun) de glucose et d'insuline ou de peptide C, chez un patient non diabétique. La formule de calcul est la suivante :

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insuline} \times \text{Glucose (mmol/l)} / 22,5$$

La relation entre le glucose et l'insuline à l'état basal reflète l'équilibre entre la production hépatique de glucose et la sécrétion d'insuline, qui est maintenu par une boucle d'autorégulation entre le foie et les cellules β du pancréas.

Les patients ayant un index de HOMA-IR supérieur à 3 sont considérés comme insulino-résistants, et à fortiori, les patients ayant un index de HOMA-IR supérieur à 5 sont considérés comme insulino-résistants « sévères ».

2.4.3. Mesures des autres marqueurs cliniques et biologiques du syndrome métabolique

Tension artérielle

La mesure de la tension artérielle est habituellement réalisée à l'aide d'un brassard adapté à la morphologie du patient, en position assise et au repos depuis 15 min. Pour une analyse plus fiable et plus fines des mesures, elle peut être répétée toutes les 10 min pendant une heure (monitoring tensionnel).

Bilan lipidique

Le bilan lipidique complet est réalisé le matin après 12h de jeun minimum. Il comprend une analyse de l'aspect du sérum à jeun (clair, opalescent, lactescent), un dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol, et des triglycérides. Le LDL cholestérol est ensuite calculé par la formule de Friedwald, valable à condition que les triglycérides soient inférieurs à 4 g/l.

Acide urique

La concentration d'acide urique semble être inversement corrélée à la sensibilité à l'insuline. Les données actuelles indiquent donc que l'hyper uricémie est une composante du syndrome métabolique et pourrait également être utilisée comme marqueur simple de la résistance à l'insuline (222).

Leptine

La leptine est une hormone sécrétée par les adipocytes blancs au niveau du tissu adipeux. Les taux sériques de leptine sont en corrélation avec la masse du tissu adipeux. L'augmentation de la leptine induit une inhibition de la biosynthèse et de la sécrétion de l'insuline au niveau pancréatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mathe G, Jammet H, Pendic 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):226-238.
2. <https://www.agence-biomedecine.fr/Registre-France-Greffe-de-Moelle>.
3. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1472-1475. doi:10.1056/NEJMp078166
4. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-100. doi:10.1016/S2352-3026(15)00028-9
5. World Health Organization (WHO) Haematopoietic Stem Cell Transplantation HSCTX [Web page] Geneva, Switzerland: WHO. 2018.
6. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 2014;124(3):334-343. doi:10.1182/blood-2014-02-514760
7. <https://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques/>.
8. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300(19):1068-1073. doi:10.1056/NEJM197905103001902
9. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, et al. [Utilisation of immunosuppressants in the prevention of a graft versus host reaction: report by the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(4):197-203. doi:10.1016/j.patbio.2014.05.010
10. Mohty M, Labopin M, Balère ML, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia*. 2010;24(11):1867-1874. doi:10.1038/leu.2010.200
11. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091-2101. doi:10.1056/NEJMoa1004383
12. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-2239. doi:10.1200/JCO.2010.33.7212
13. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(6):1011-1016. doi:10.1200/JCO.2009.25.6693
14. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):295-302. doi:10.1038/bmt.2009.128
15. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology Baltim Md*. 2010;51(4):1450-1460. doi:10.1002/hep.23533
16. Detrait M, de Berranger E, Dulery R, et al. [Hepatobiliary complications following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Recommendations of the Francophone

- Society of Bone Marrow transplantation and cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2020;107(1S):S18-S27. doi:10.1016/j.bulcan.2019.02.005
17. Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(6):649-655. doi:10.1038/sj.bmt.1702532
 18. Ho G-T, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(2):157-162. doi:10.1097/00042737-200402000-00006
 19. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017;102(4):614-625. doi:10.3324/haematol.2016.150250
 20. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, et al. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:282147. doi:10.1155/2014/282147
 21. Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2011;118(5):1421-1428. doi:10.1182/blood-2011-02-334953
 22. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):819-827. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03283.x
 23. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S43-48. doi:10.1038/bmt.2008.54
 24. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2009;2(5):583-601. doi:10.1586/ehm.09.48
 25. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):108-121. doi:10.1159/000486034
 26. Felicetti F, Manicone R, Corrias A, et al. Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(9):1343-1348. doi:10.1007/s00432-011-1004-2
 27. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, et al. NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1725-1738. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.006
 28. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5981-5986. doi:10.1210/jc.2004-0836
 29. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(10):991-995. doi:10.1038/sj.bmt.1704945
 30. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al. Thyroid function following

- hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*. 2009;113(2):306-308. doi:10.1182/blood-2008-08-173005
31. Boulad F, Bromley M, Black P, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(1):71-76.
 32. Tauchmanová L, Selleri C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2002;95(5):1076-1084. doi:10.1002/cncr.10773
 33. Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. Similar risks for hypothyroidism after allogeneic hematopoietic cell transplantation using TBI-based myeloablative and reduced-intensity conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(12):949-951. doi:10.1038/bmt.2008.413
 34. Hamnvik O-PR, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1572-1587. doi:10.1093/jnci/djr373
 35. Curtillet C, Cuadras P, Dore E, Chambost H, Thuret I, Michel G. [Thyroid dysfunction after haematopoietic stem cell transplantation during childhood]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2004;11(11):1326-1332. doi:10.1016/j.arcped.2004.07.017
 36. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, et al. Thyroid dysfunction in adult long-term survivors after hemapoeitic stem-cell transplantation (HSCT). *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2005;37(8):494-499. doi:10.1055/s-2005-870308
 37. Faraci M, Barra S, Cohen A, et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1568-1575. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.031
 38. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett AJ. Prolonged chronic graft-versus-host disease is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):377-381. doi:10.1016/j.bbmt.2008.11.032
 39. Jung MH, Cho KS, Lee JW, et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci*. 2009;24(6):1071-1077. doi:10.3346/jkms.2009.24.6.1071
 40. Sánchez-Ortega I, Canals C, Peralta T, et al. Thyroid dysfunction in adult patients late after autologous and allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):296-298. doi:10.1038/bmt.2011.54
 41. Vivanco M, Dalle J-H, Alberti C, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):225-233. doi:10.1530/EJE-12-0073
 42. Cherian KE, Kapoor N, Devasia AJ, et al. Endocrine Challenges and Metabolic Profile in Recipients of Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant: A Cross-Sectional Study from Southern India. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus*. 2020;36(3):484-490. doi:10.1007/s12288-019-01210-w
 43. Vantyghem M-C, Cornillon J, Decanter C, et al. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:162. doi:10.1186/s13023-014-0162-0

44. Cornillon J, Decanter C, Couturier MA, et al. [Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on gonadal failure and fertility]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(4):164-167. doi:10.1016/j.patbio.2013.07.008
45. Leung W, Ahn H, Rose SR, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):215-224. doi:10.1097/MD.0b013e31812f864d
46. Dvorak CC, Wright NB, Wong WB, et al. Safety of hematopoietic stem cell transplantation in children less than three years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(8):705-722. doi:10.1080/08880010802243524
47. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood*. 1999;93(12):4109-4115.
48. Darzy KH, Shalet SM. Pathophysiology of radiation-induced growth hormone deficiency: efficacy and safety of GH replacement. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2006;16 Suppl A:S30-40. doi:10.1016/j.ghir.2006.03.002
49. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood*. 1986;68(5):1129-1135.
50. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child*. 1992;67(9):1107-1110. doi:10.1136/adc.67.9.1107
51. Cornillon J, Vantyghem M-C, Couturier MA, et al. [Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on adrenal insufficiency and osteoporosis]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(4):171-173. doi:10.1016/j.patbio.2013.07.009
52. Brennan BMD, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002;118(1):58-66. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03527.x
53. Danner-Koptik KE, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):363-368. doi:10.1038/bmt.2012.166
54. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(17):2449-2454. doi:10.1200/JCO.2006.08.9276
55. Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(2):348-357. doi:10.1200/JCO.2000.18.2.348
56. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991;325(9):599-605. doi:10.1056/NEJM199108293250902
57. Flandin I, Hartmann O, Michon J, et al. Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(5):1424-1431. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.10.020
58. Cohen A, Rovelli A, van Lint MT, et al. Secondary thyroid carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*.

- 2001;28(12):1125-1128. doi:10.1038/sj.bmt.1703290
59. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2004;104(6):1898-1906. doi:10.1182/blood-2004-03-1010
 60. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):348-359. doi:10.1056/NEJMra1004967
 61. Lorcerie B, Audia S, Samson M, et al. [Diagnosis of an increased serum level of ferritin]. *Rev Med Interne*. 2015;36(8):522-529. doi:10.1016/j.revmed.2014.12.007
 62. Brissot P, Troadec M-B, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. 2019;26(1):80-88. doi:10.1016/j.tracli.2018.08.006
 63. Castiella A, Zapata E, Zubiaurre L, et al. Liver iron concentration is not raised in patients with dysmetabolic hyperferritinemia. *Ann Hepatol*. 2016;15(4):540-544. doi:10.5604/16652681.1202947
 64. Castiella A, Urreta I, Zapata E, et al. Liver iron concentration in dysmetabolic hyperferritinemia: Results from a prospective cohort of 276 patients. *Ann Hepatol*. 2020;19(1):31-35. doi:10.1016/j.aohep.2019.07.014
 65. Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet Lond Engl*. 1997;349(9045):95-97. doi:10.1016/S0140-6736(96)06034-5
 66. Deugnier Y, Bardou-Jacquet É, Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2017;46(12 Pt 2):e306-e311. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.036
 67. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89(3):739-761.
 68. Jaspers A, Bouhya S, Belaiche S, et al. [Assessment and management of post-transplant iron overload: Guidelines of the Francophone Society of Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103(11S):S255-S266. doi:10.1016/j.bulcan.2016.09.003
 69. Worwood M. Serum ferritin. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1986;70(3):215-220. doi:10.1042/cs0700215
 70. Trottier BJ, Burns LJ, DeFor TE, Cooley S, Majhail NS. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content. *Blood*. 2013;122(9):1678-1684. doi:10.1182/blood-2013-04-499772
 71. Majhail NS, DeFor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008;14(7):790-794. doi:10.1016/j.bbmt.2008.04.009
 72. Armand P, Kim HT, Rhodes J, et al. Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):852-860. doi:10.1016/j.bbmt.2010.09.006
 73. Wermke M, Schmidt A, Middeke JM, et al. MRI-based liver iron content predicts for

- nonrelapse mortality in MDS and AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012;18(23):6460-6468. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1683
74. Sivgin S, Baldane S, Deniz K, et al. Increased Hepatic Iron Content Predicts Poor Survival in Patients With Iron Overload Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16 Suppl:S10-18. doi:10.1016/j.clml.2016.02.005
 75. Maximova N, Gregori M, Boz G, et al. MRI-based evaluation of multiorgan iron overload is a predictor of adverse outcomes in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2017;8(45):79650-79661. doi:10.18632/oncotarget.19021
 76. Barry M, Sherlock S. Measurement of liver-iron concentration in needle-biopsy specimens. *Lancet Lond Engl.* 1971;1(7690):100-103. doi:10.1016/s0140-6736(71)90838-5
 77. Villeneuve JP, Bilodeau M, Lepage R, Côté J, Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol.* 1996;25(2):172-177. doi:10.1016/s0168-8278(96)80070-5
 78. Guyader D, Gandon Y, Deugnier Y, et al. Evaluation of computed tomography in the assessment of liver iron overload. A study of 46 cases of idiopathic hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1989;97(3):737-743. doi:10.1016/0016-5085(89)90646-x
 79. Guyader D, Gandon Y, Robert JY, et al. Magnetic resonance imaging and assessment of liver iron content in genetic hemochromatosis. *J Hepatol.* 1992;15(3):304-308. doi:10.1016/0168-8278(92)90060-3
 80. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9406):357-362. doi:10.1016/S0140-6736(04)15436-6
 81. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E, Bardou-Jacquet E, Gandon Y. MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2017;46(12 Pt 2):e279-e287. doi:10.1016/j.lpm.2017.10.008
 82. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-861. doi:10.1182/blood-2004-01-0177
 83. Craft ML, Edwards M, Jain TP, Choi PY. R2 and R2* MRI assessment of liver iron content in an undifferentiated diagnostic population with hyperferritinaemia, and impact on clinical decision making. *Eur J Radiol.* 2021;135:109473. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109473
 84. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, Coates TD, Wood JC. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood.* 2008;112(7):2973-2978. doi:10.1182/blood-2008-04-148767
 85. Altes A, Remacha AF, Sarda P, et al. Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(6):505-509. doi:10.1038/sj.bmt.1704628
 86. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation

- serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-4588. doi:10.1182/blood-2006-10-054924
87. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(12):799-805. doi:10.1038/bmt.2008.262
 88. Platzbecker U, Bornhäuser M, Germing U, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1217-1225. doi:10.1016/j.bbmt.2008.08.006
 89. Mahindra A, Sobecks R, Rybicki L, et al. Elevated pretransplant serum ferritin is associated with inferior survival following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(11):767-768. doi:10.1038/bmt.2009.77
 90. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009;146(3):310-316. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07774.x
 91. Bazuaye GN, Bazuave GN, Buser A, Gerull S, Tichelli A, Stern M. Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(1):60-64. doi:10.1038/bmt.2011.13
 92. Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*. 2012;59(2):183-190. doi:10.4149/neo_2012_024
 93. Sivgin S, Karamustafaoglu MF, Yildizhan E, et al. The Prognostic Significance of Elevated Serum Ferritin Levels Prior to Transplantation in Patients With Lymphoma Who Underwent Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (autoHSCT): Role of Iron Overload. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16 Suppl:S152-158. doi:10.1016/j.clml.2016.02.006
 94. Thambiah SC, George E, Samsudin IN, et al. Pre-transplantation serum ferritin as a prognostic marker in allogeneic haemopoietic stem cell transplant patients in a tertiary care hospital in Malaysia. *Natl Med J India*. 2016;29(3):136-140.
 95. Porter JB. Iron Through the Prism of Haematology. *Br J Haematol*. 2020;191(4):587-592. doi:10.1111/bjh.17164
 96. Rose C, Ernst O, Hecquet B, et al. Quantification by magnetic resonance imaging and liver consequences of post-transfusional iron overload alone in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Haematologica*. 2007;92(6):850-853. doi:10.3324/haematol.11063
 97. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in adult thalassemia. *Blood*. 1992;80(6):1603-1607.
 98. Kamble R, Mims M. Iron-overload in long-term survivors of hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(8):805-806. doi:10.1038/sj.bmt.1705335
 99. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO

- study. *Haematologica*. 2010;95(3):476-484. doi:10.3324/haematol.2009.011429
100. Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S, et al. Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res*. 2010;34(6):723-727. doi:10.1016/j.leukres.2009.10.028
 101. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009;15(2):195-204. doi:10.1016/j.bbmt.2008.11.012
 102. McKay PJ, Murphy JA, Cameron S, et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(1):63-66.
 103. Iqbal M, Creger RJ, Fox RM, et al. Laparoscopic liver biopsy to evaluate hepatic dysfunction in patients with hematologic malignancies: a useful tool to effect changes in management. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(4):655-662.
 104. Strasser SI, Kowdley KV, Sale GE, McDonald GB. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(2):167-173. doi:10.1038/sj.bmt.1701301
 105. Altès A, Remacha AF, Sureda A, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(12):987-989. doi:10.1038/sj.bmt.1703570
 106. Chotsampancharoen T, Gan K, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, Leung W. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2009;13(3):348-352. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00983.x
 107. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. A prospective study of iron overload management in allogeneic hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(6):832-837. doi:10.1016/j.bbmt.2010.01.004
 108. Sirvent A, Auquier P, Oudin C, et al. Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):80-87. doi:10.1038/bmt.2016.205
 109. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *N Engl J Med*. 1993;329(12):840-844. doi:10.1056/NEJM199309163291204
 110. Hatunic M, Finucane FM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism*. 2010;59(12):1811-1815. doi:10.1016/j.metabol.2010.06.005
 111. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22. doi:10.1016/j.jhep.2010.03.001
 112. Jaekel N, Lieder K, Albrecht S, et al. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):89-95. doi:10.1038/bmt.2015.204

113. Vallejo C, Batlle M, Vázquez L, et al. Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014;99(10):1632-1637. doi:10.3324/haematol.2014.105908
114. Tachibana T, Kanda J, Machida S, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload after allogeneic hematopoietic cell transplantation: multicenter phase I study (KSGCT1302). *Int J Hematol*. 2018;107(5):578-585. doi:10.1007/s12185-017-2396-9
115. Cho B-S, Jeon Y-W, Hahn A-R, et al. Improved survival outcomes and restoration of graft-vs-leukemia effect by deferasirox after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2019;8(2):501-514. doi:10.1002/cam4.1928
116. Wang F, Lv H, Zhao B, et al. Iron and leukemia: new insights for future treatments. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2019;38(1):406. doi:10.1186/s13046-019-1397-3
117. Grignano E, Birsén R, Chapuis N, Bouscary D. From Iron Chelation to Overload as a Therapeutic Strategy to Induce Ferroptosis in Leukemic Cells. *Front Oncol*. 2020;10:586530. doi:10.3389/fonc.2020.586530
118. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(5):342-355. doi:10.1038/nrc3495
119. Nolte F, Nüchel H, Schmidt B, et al. Tolerability and efficacy of deferasirox in patients with transfusional iron overload: results from a German 2-year non-interventional study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(8):1531-1538. doi:10.1007/s00432-018-2665-x
120. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3051-3055. doi:10.1210/jcem.81.8.8768873
121. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4401-4407. doi:10.1210/jc.2006-0128
122. de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):1002-1010. doi:10.1016/S1470-2045(12)70323-6
123. Chemaitilly W, Boulad F, Oeffinger KC, Sklar CA. Disorders of glucose homeostasis in young adults treated with total body irradiation during childhood: a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(6):339-343. doi:10.1038/bmt.2009.40
124. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(6):423-436. doi:10.1002/dmrr.634
125. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine*. 2015;49(2):353-360. doi:10.1007/s12020-014-0395-7
126. van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij A-J, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(3):171-179. doi:10.1097/MPH.0b013e3181d419c3
127. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;107(6):1303-1312. doi:10.1002/encr.22120

128. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study. *Haematologica*. 2016;101(12):1603-1610. doi:10.3324/haematol.2016.148908
129. Jung H-S, Myung S-K, Kim B-S, Seo HG. Metabolic syndrome in adult cancer survivors: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(2):275-282. doi:10.1016/j.diabres.2011.08.029
130. Bhat M, Usmani SE, Azhie A, Woo M. Metabolic Consequences of Solid Organ Transplantation. *Endocr Rev*. Published online November 28, 2020. doi:10.1210/endrev/bnaa030
131. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):193-203. doi:10.1016/S1470-2045(09)70287-6
132. Micucci C, Valli D, Matacchione G, Catalano A. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget*. 2016;7(25):38959-38972. doi:10.18632/oncotarget.8341
133. Li C, Liu P, Liu L, et al. Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2015;32(1):422. doi:10.1007/s12032-014-0422-9
134. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9234):993-997. doi:10.1016/S0140-6736(00)02717-3
135. Pérez de Nanclares G, Castaño L, Gaztambide S, et al. Excess iron storage in patients with type 2 diabetes unrelated to primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2000;343(12):891.
136. Socié G. Is syndrome “X” another late complication of bone-marrow transplantation? [comment]. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9234):957-958. doi:10.1016/s0140-6736(00)02709-4
137. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1438-1444. doi:10.1038/bmt.2015.167
138. Paris C, Yates L, Lama P, Zepeda AJ, Gutiérrez D, Palma J. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):306-310. doi:10.1002/pbc.24104
139. Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in adults from the French childhood leukemia survivors’ cohort: a comparison with controls from the French population. *Haematologica*. 2018;103(4):645-654. doi:10.3324/haematol.2017.176123
140. Chow EJ, Simmons JH, Roth CL, et al. Increased cardiometabolic traits in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(12):1674-1681. doi:10.1016/j.bbmt.2010.05.016
141. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term

- survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(9):797-804. doi:10.1038/sj.bmt.1705972
142. Link K, Moëll C, Garwicz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):5003-5012. doi:10.1210/jc.2004-0126
 143. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014;165(3):364-374. doi:10.1111/bjh.12754
 144. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(1):49-54. doi:10.1038/bmt.2008.263
 145. Khera N, Storer B, Flowers MED, et al. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(1):71-77. doi:10.1200/JCO.2011.38.4594
 146. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood.* 2007;109(4):1765-1772. doi:10.1182/blood-2006-05-022335
 147. Rovó A, Daikeler T, Halter J, et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica.* 2011;96(1):150-155. doi:10.3324/haematol.2010.030874
 148. Oudin C, Simeoni M-C, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood.* 2011;117(17):4442-4448. doi:10.1182/blood-2010-09-304899
 149. Bajwa R, Skeens M, Garee A, et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplant.* 2012;16(8):872-878. doi:10.1111/petr.12002
 150. Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(8):529-534. doi:10.1097/MPH.0b013e3180f61b67
 151. Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(7):582-588. doi:10.1002/pbc.20020
 152. Follin C, Thilén U, Ahrén B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1872-1875. doi:10.1210/jc.2005-2298
 153. Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(5):619-625. doi:10.1038/bmt.2011.118
 154. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2692-2701. doi:10.1210/jc.2009-0370
155. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2008;14(11):1648-1654. doi:10.1002/lt.21588
 156. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2009;15(12):1662-1670. doi:10.1002/lt.21952
 157. Fernández-Real JM, Manco M. Effects of iron overload on chronic metabolic diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(6):513-526. doi:10.1016/S2213-8587(13)70174-8
 158. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2061-2063. doi:10.2337/diacare.28.8.2061
 159. Barton JC, Barton JC, Adams PC, Acton RT. Risk Factors for Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Diabetes in 248 HFE C282Y Homozygotes Identified by Population Screening in the HEIRS Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(2):94-101. doi:10.1089/met.2015.0123
 160. Wang X, Fang X, Wang F. Pleiotropic actions of iron balance in diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(1):15-23. doi:10.1007/s11154-014-9303-y
 161. Hartroft WS. Islet pathology in diabetes. *Diabetes.* 1956;5(2):98-104. doi:10.2337/diab.5.2.98
 162. Utzschneider KM, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: implications for clinical practice. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(1):26-33. doi:10.1038/nrendo.2009.241
 163. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes.* 1997;46(11):1733-1742. doi:10.2337/diab.46.11.1733
 164. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, et al. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology.* 2004;145(11):5305-5312. doi:10.1210/en.2004-0392
 165. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet Lond Engl.* 2000;355(9222):2181-2182. doi:10.1016/S0140-6736(00)02397-7
 166. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet Lond Engl.* 1967;2(7525):1051-1056. doi:10.1016/s0140-6736(67)90334-0
 167. McClain DA, Abraham D, Rogers J, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia.* 2006;49(7):1661-1669. doi:10.1007/s00125-006-0200-0
 168. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol.* 2013;182(6):2254-2263. doi:10.1016/j.ajpath.2013.02.019
 169. Fernández-Real JM, Moreno JM, Ricart W. Circulating retinol-binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload. *Diabetes.* 2008;57(7):1918-1925. doi:10.2337/db08-0041
 170. Gao Y, Li Z, Gabrielsen JS, et al. Adipocyte iron regulates leptin and food intake. *J Clin*

- Invest.* 2015;125(9):3681-3691. doi:10.1172/JCI81860
171. Wilson C. Metabolism: iron metabolism, adiponectin and T2DM--the link with adipocyte insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):696. doi:10.1038/nrendo.2012.185
 172. Fumeron F, Péan F, Driss F, et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2090-2094. doi:10.2337/dc06-0093
 173. Chen LY, Chang SD, Sreenivasan GM, et al. Dysmetabolic hyperferritinemia is associated with normal transferrin saturation, mild hepatic iron overload, and elevated hepcidin. *Ann Hematol.* 2011;90(2):139-143. doi:10.1007/s00277-010-1050-x
 174. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA.* 2004;291(6):711-717. doi:10.1001/jama.291.6.711
 175. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia.* 2007;50(5):949-956. doi:10.1007/s00125-007-0604-5
 176. Orban E, Schwab S, Thorand B, Huth C. Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(5):372-394. doi:10.1002/dmrr.2506
 177. Liu J, Li Q, Yang Y, Ma L. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):946-955. doi:10.1111/jdi.13216
 178. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous beta-thalassemia. *Metabolism.* 1995;44(3):281-286. doi:10.1016/0026-0495(95)90155-8
 179. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(4):401-408. doi:10.1586/17474086.2016.1136209
 180. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V, Gilli G, Testa MR. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in thalassaemia major: incidence, prevalence, risk factors and survival in patients followed in the Ferrara Center. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2004;2 Suppl 2:285-291.
 181. Li M-J, Peng SS-F, Lu M-Y, et al. Diabetes mellitus in patients with thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(1):20-24. doi:10.1002/pbc.24754
 182. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9602):1855-1860. doi:10.1016/S0140-6736(07)61782-6
 183. Finch SC, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. A. Iron metabolism in hemochromatosis. *Medicine (Baltimore).* 1955;34(4):381-430. doi:10.1097/00005792-195512000-00001
 184. O'Sullivan EP, McDermott JH, Murphy MS, Sen S, Walsh CH. Declining prevalence of diabetes mellitus in hereditary haemochromatosis--the result of earlier diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(3):316-320. doi:10.1016/j.diabres.2008.05.001
 185. Thielen V, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N, Scheen AJ. [Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: diagnostic approach and clinical evolution]. *Rev Med Liege.* 2005;60(5-6):448-454.

186. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatol Baltim Md.* 1997;25(1):162-166. doi:10.1002/hep.510250130
187. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1107-1119. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8613000
188. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med.* 1981;304(6):319-324. doi:10.1056/NEJM198102053040603
189. Kim MK, Lee JW, Baek KH, et al. Endocrinopathies in transfusion-associated iron overload. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):271-277. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04495.x
190. Kim HJ, Kim Y-M, Kang E, Lee BH, Choi J-H, Yoo H-W. Diabetes mellitus caused by secondary hemochromatosis after multiple blood transfusions in 2 patients with severe aplastic anemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(1):60-64. doi:10.6065/apem.2017.22.1.60
191. Guiu B, Petit J-M, Loffroy R, et al. Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology.* 2009;250(1):95-102. doi:10.1148/radiol.2493080217
192. Berg WT, Miner M. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(6):404-410. doi:10.1097/MED.0000000000000582
193. Charchour R, Dufour-Rainfray D, Morineau G, et al. [Multifaceted biological roles of leptin]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2020;78(3):231-242. doi:10.1684/abc.2020.1560
194. Meroño T, Gómez L, Rosso LG, et al. High risk of cardiovascular disease in iron overload patients. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(5):479-486. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02429.x
195. Meroño T, Brites F, Dauteuille C, et al. Metabolic alterations, HFE gene mutations and atherogenic lipoprotein modifications in patients with primary iron overload. *Clin Sci Lond Engl 1979.* 2015;128(9):609-618. doi:10.1042/CS20140300
196. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2012;34(2):109-133. doi:10.5581/1516-8484.20120032
197. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):173-182. doi:10.1038/bmt.2016.203
198. Cornillon J, Vantyghem M-C, Couturier MA, et al. [Management of endocrine dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report of the SFGM-TC on dyslipidemia and thyroid disorders]. *Pathol Biol (Paris).* 2013;61(4):168-170. doi:10.1016/j.patbio.2013.07.010
199. de Berranger E, Michel G, Fahd M, et al. [Managing late-effects after allogeneic stem cell transplantation in children: recommendations from the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris).* 2014;62(4):212-217. doi:10.1016/j.patbio.2014.05.009
200. Backe MB, Moen IW, Ellervik C, Hansen JB, Mandrup-Poulsen T. Iron Regulation of

- Pancreatic Beta-Cell Functions and Oxidative Stress. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:241-273. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-050939
201. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood.* 2008;112(2):219-230. doi:10.1182/blood-2007-12-077388
 202. Conrad ME, Umbreit JN. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1293-1294.
 203. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019;1866(12):118535. doi:10.1016/j.bbamcr.2019.118535
 204. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-3167. doi:10.2337/diacare.26.11.3160
 205. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi:10.2337/dc14-S081
 206. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):56-64. doi:10.1016/S2213-8587(13)70112-8
 207. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10027):1513-1530. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8
 208. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48. doi:10.1186/1741-7015-9-48
 209. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
 210. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003;29(5):526-532. doi:10.1016/s1262-3636(07)70067-8
 211. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):403-414. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.032
 212. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(5):605-613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062
 213. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355
 214. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013;339(6116):172-177. doi:10.1126/science.1230721
 215. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-1830. doi:10.1172/JCI19451
 216. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.*

- 2006;116(7):1793-1801. doi:10.1172/JCI29069
217. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-2415. doi:10.1172/JCI117936
218. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S152-158. doi:10.2337/diabetes.53.2007.s152
219. Fakhrawi DH, Beeson L, Libanati C, et al. Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2009;12(2):238-244. doi:10.1016/j.jocd.2009.01.004
220. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2005;21(4):455-462. doi:10.1002/jmri.20292
221. Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol*. 2014;51(2):193-197. doi:10.1007/s00592-013-0461-2
222. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008-3011.

AUTEUR : Nom : BOURGEAU

Prénom : Mélissa

Date de soutenance : 21 avril 2021

Titre de la thèse : Facteurs métaboliques associés à une surcharge martiale un an après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans une cohorte monocentrique de 114 patients

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Endocrinologie, hématologie

DES + spécialité : DES d'Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques

Mots-clés : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, syndrome métabolique, HOMA-IR, surcharge martiale, hyperferritinémie, IRM hépatique

Résumé :

Introduction : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'une hémopathie maligne est responsable d'une hémochromatose post-transfusionnelle et d'un syndrome métabolique augmentant la morbidité de la greffe à long terme. Un lien entre ces deux complications a été démontré dans l'hémochromatose génétique, la surcharge en fer liée à une thalassémie et dans le cadre d'une allogreffe chez l'enfant mais n'a jamais été recherché chez les patients adultes allogreffés.

Objectifs : 1) Rechercher une association entre la présence d'une surcharge en fer à un an d'une allogreffe et l'apparition d'un syndrome métabolique chez l'adulte ; 2) Identifier les autres facteurs associés à la surcharge en fer.

Matériels et méthodes : Étude rétrospective monocentrique incluant les patients ayant bénéficié d'une évaluation endocrinienne et métabolique standardisée avec mesure de la concentration hépatique en fer (CHF) par IRM entre janvier 2015 et août 2020.

Résultats : 114 patients âgés de 50.4 ± 12.9 ans lors de la greffe ont été inclus avec un délai médian de 13 mois (11-18) entre la greffe et l'évaluation. 94 et 90% des patients présentaient une surcharge martiale évaluée respectivement par la ferritinémie et l'IRM. La CHF et la ferritinémie augmentaient avec le nombre de CGR reçu. Aucun patient ne présentait de syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATPIII. 32,5% présentaient un trouble de la tolérance glucidique déjà connu ou diagnostiqué à l'HGPO et 11,4% présentaient une insulino-résistance définie par un HOMA-IR > 3. La ferritinémie était significativement supérieure chez les patients ayant présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aigüe ou un trouble de la tolérance glucidique. La CHF était significativement inférieure chez les patients présentant une GVH chronique. En analyse multivariée, la ferritinémie et la CHF étaient significativement corrélées négativement au cholestérol HDL et positivement aux TGP. La ferritinémie était aussi significativement corrélée à la glycémie à T120 de l'HGPO.

Discussion : A 1 an de l'allogreffe chez l'adulte, il n'existe pas d'association entre surcharge en fer et syndrome métabolique, trouble de la tolérance glucidique ou insulino-résistance. Il existe par contre une association entre la surcharge en fer et la baisse du HDL cholestérol, pouvant participer à l'élévation de la morbi-mortalité cardiovasculaire décrite chez les patients à distance de l'allogreffe.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA, Professeur Olivier ERNST

Directeur de thèse : Docteur Stéphanie ESPIARD