

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-207

**T H E S E**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Hématologie Clinique

par

Sophie VANTYGHEM

Née le 29/01/1990 à Lille

---

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2019

---

**Impact des facteurs de risque cardiovasculaire pré-allogreffe sur la survie  
et la survenue d'évènements cardio-vasculaires chez des patients adultes  
allogreffés: à partir d'une étude rétrospective de 194 Cas.**

---

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Steven Le Guill

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Patrice Chevallier

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Philippe Moreau  
Monsieur le Docteur Thierry Guillaume  
Monsieur le Docteur Guillaume Lamirault

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur LE GOUILL Steven,**

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour vos interventions toujours enrichissantes tout au long de ma formation clinique et pour votre encadrement des internes. Veuillez recevoir ici l'expression de mon respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur CHEVALLIER Patrice,**

Merci de m'avoir fait confiance en me confiant ce sujet de thèse et de m'avoir accompagnée dans sa rédaction (même dans l'urgence). Merci d'avoir grandement contribué tout au long de ma formation à mon intérêt pour l'hématologie myéloïde. Veuillez recevoir ici l'expression de mon respect et mes sincères remerciements pour la qualité de vos conseils et de vos enseignements.

**A Monsieur le Professeur Moreau Philippe,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, de m'apporter votre expérience à chacune de vos interventions et pour m'avoir permis d'apprendre l'hématologie dans ce grand service. Veuillez recevoir ici l'expression de mon respect et mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur GUILLAUME Thierry,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

**A Monsieur le Docteur LAMIRAULT Guillaume,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et d'apporter votre expertise cardiologique à ce travail.

**A Monsieur le Docteur TESSOULIN Benoit,**

Merci pour l'aide précieuse apportée à la réalisation des statistiques et de ta disponibilité à toute heure.

**A Monsieur le Dr BLIN Nicolas,**

Merci pour tes réponses toujours bienveillantes à mes nombreuses questions, même aux heures les plus tardives et à ton soutien sur ce dernier semestre chargé.

**A Monsieur le Dr PETERLIN Pierre,**

Merci pour ta pédagogie, ton accompagnement, tes encouragements et ta disponibilité tout au long de mon internat.

Un grand merci aux médecins du **service d'hématologie du CHU de Nantes** qui ont participé à ma formation pendant ces cinq années et avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler : Dr Blin, Dr Boudreault, Dr Dubruille, Dr Gallas, Dr Garnier, Dr Gastinne, Dr Le Bourgeois, Dr Lok, Dr Mahé, Dr Peterlin, Dr Touzeau.

Un grand merci aux médecins du **service d'oncohématologie de la Roche-sur-Yon** pour leur accueil et leur encadrement lors de mon semestre en périphérie : Dr Maisonneuve, Dr Agbetsivi, Dr Bourcier, Dr Cuvier, Dr L'haridon, Dr Ménager-Tabourel, Dr Moire, Dr Morineau, Dr Priou, Dr Ramee, Dr Taillandy, Dr Tiab, Dr Vigouroux, Dr Villemagne, Dr Voldoire.

Merci aux médecins du **laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes** :

Pr Béné, pour le partage de vos connaissances à chaque instant et votre gentillesse.

Dr le Bris, avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler sur d'autres thématiques.

Dr Debord, Dr Eveillard, Dr Godon, Dr Le Bris, Dr Robillard, Dr Wulleme pour leur encadrement lors de mon semestre en hématologie biologique.

Merci aux médecins du **service de réanimation du CHU de Nantes** (Dr Bretonnière, Dr Brulé, Dr Gaborit, Dr Garret, Dr Guitton, Dr Marest, Dr Nicolet, Dr Reigner, Dr Vourc'h, Dr Zambon) et du **service de néphrologie du CHU de Nantes** (Pr Blanco, Dr Cantorovich, Dr Chapal, Pr Dantal, Pr Fakhouri, Dr Garandea, Pr Giral, Dr Gourraud-Vercel, Pr Hourmant, Dr Le Fur, Dr Meurette).

Merci à toute **l'équipe 10 du CRCINA** qui m'a accompagnée dans la réalisation de mon master 2 et m'a fait découvrir et partager une autre facette de la médecine : Dr Pellat-Deceunynck, Dr Amiot, Dr Chiron, Dr Aubry, Patricia G, Géraldine D, Charlotte D, Céline B, Christelle D, Sophie Maiga, Antonin P, Benoit T, Carolane S.

Merci à l'ensemble **des co-internes** croisés à travers les différents stages qui ont participé à tous les bons souvenirs qui me restent et qui m'ont « supportée » au quotidien : Sabine LB, David L, Pascal W, Marie C, Alexandra T, Charles B, Antoine B, Alexandre D, Louise B,

Chloé A, Maxime J, Baptiste LC, Domitille C, Clara S, Elsa L, Marion L, Jessie B, Amandine LB, Dimitri F, Marwan B, Hakim A, David S, Simon V, Louise R, Esther S, Romain L, Thomas G.

Merci aux **équipes soignantes** (aides-soignantes, infirmières, secrétaires) et aux **attaché(e)s de recherche clinique** avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Un Big Up particulier pour l'équipe de l'UMAC qui m'a supportée pendant ce dernier semestre difficile.

Merci à mes **colocs de St Jacques** avec qui j'ai vécu ma première année d'internat pour le meilleur et pour le pire : Clémence C, Hélène B, Mathilde L, Dimitri F, Antoine D, Thomas G, Martin C, Fabien F. Merci d'être encore là 6 ans après !

Merci à mes **co-externes/ami(e)s lillois**, qui restent indispensables malgré la distance et que je n'oublie pas : François C, Marine D, Emilie L, Thibault H, Samir J, Sarah M.

Merci à toutes **ces autres rencontres devenues des ami(e)s** au cours de ces 6 ans : Guillaume S, Antonin P, Mathilde D, Quentin V, Anne Sophie H, Benjamin D, Mélodie R, Lucas V, Mylène P, Bastien B, Morgane LC, Anne-Cécile H, Diala A.

Un merci particulier à Clémence C et Guillaume S pour leur présence quelles que soient les circonstances, pour ces premières fois ensemble et pour toutes ces soirées passées et à venir.

Enfin et avant tout,

**Merci à mes parents, mes grands-parents, mes sœurs Mathilde, Élise et Aude et mon frère Laurent, et à l'ensemble de ma famille.**

Merci d'être présents à mes côtés depuis le début. A mes parents pour m'avoir donné envie de devenir médecin et pour votre accompagnement tout au long de mon parcours. A mon frère et mes sœurs pour votre soutien, votre présence et pour tout ce que l'on partage. A mes grands-mères pour vos encouragements et votre amour en toutes circonstances.

**A mon conjoint et futur mari,**

Sans qui, toutes ces années n'auraient pas eu la même saveur. Merci pour TOUT André.

*« Rien de ce qui en vaut la peine n'est jamais facile »*

**Indira Gandhi**

Femme d'état, première ministre (1917-1984)

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>3</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>I –MALADIES CARDIO-VASCULAIRES (MCV).....</b>	<b>14</b>
<i>A. Définition-Épidémiologie.....</i>	<i>14</i>
<i>B. Historique.....</i>	<i>15</i>
<i>C. Facteurs de risques cardiovasculaires.....</i>	<i>17</i>
<i>D. Scores de risque cardio-vasculaire.....</i>	<i>20</i>
i. Score de Framingham.....	21
ii. Score SCORE.....	23
iii. Score PROCAM.....	24
<b>II – ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES (CSH).....</b>	<b>26</b>
<i>A. Définition et enjeu.....</i>	<i>26</i>
<i>B. Historique.....</i>	<i>27</i>
<i>C. Épidémiologie des procédures d'allogreffes de CSH.....</i>	<i>27</i>
<i>D. Mortalité et Complications post-allogreffe.....</i>	<i>30</i>
<b>III-COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES ET ALLOGREFFE.....</b>	<b>32</b>
i. Précocité des événements cardiovasculaires dans la population allogreffée.....	33
ii. Augmentation de la mortalité et des complications cardio-vasculaires dans la population allogreffée.....	33
iii. Augmentation des événements cardio-vasculaires dans la population allogreffée.....	34
iv. Augmentation des facteurs de risques cardio-vasculaires dans la population allogreffée.....	36
v. Score prédictif des MCV chez les patients allogreffés.....	37
<b>IV- MECANISMES EXPLIQUANT L'AUGMENTATION DES FDR CV ET DES MCV CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFES .....</b>	<b>38</b>
<i>A. Causes directes des complications cardio-vasculaires post allogreffe.....</i>	<i>38</i>
i. Rôle des anthracyclines et des alkylants.....	39
ii. Les radiations.....	41
<i>B. Causes indirectes des complications cardio-vasculaires post allogreffe.....</i>	<i>42</i>
i. Alitement et déconditionnement à l'effort.....	42
ii. Maladie du greffon contre l'hôte.....	43
iii. Les traitements immunosuppresseurs.....	43
<b>V- FACTEURS DE RISQUES CARDIOVASCULAIRES PRE-ALLOGREFFE.....</b>	<b>45</b>
<b>LES OBJECTIFS DE L'ETUDE .....</b>	<b>49</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>50</b>
<b>I. POPULATION ETUDIEE.....</b>	<b>50</b>
<b>II. DONNEES PRE-ALLOGREFFE.....</b>	<b>50</b>
<b>III. DONNEES POST-ALLOGREFFE.....</b>	<b>51</b>
<b>IV. DEFINITION DES FACTEURS DE RISQUES ET ANTECEDENTS CARDIOVASCULAIRES.....</b>	<b>51</b>
<b>V. DEFINITION DE LA SURVENUE D'UN EVENEMENT CARDIO-NEURO-VASCULAIRE EN POST ALLOGREFFE.....</b>	<b>53</b>
<b>VI. STATISTIQUES.....</b>	<b>53</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>55</b>
<b>I. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS ET SURVIES.....</b>	<b>55</b>
i. Caractéristiques.....	55
ii. Survies et facteurs influençant les survies sans considérer les FDR CV.....	55

<b>II.</b>	<b>CARACTERISTIQUES CARDIO-VASCULAIRES PRE-ALLOGREFFE DE LA POPULATION.....</b>	<b>59</b>
<b>III.</b>	<b>IMPACT DES FDR CV ET DES ANTECEDENTS CARDIO-VASCULAIRES PRE- ALLOGREFFES .</b>	<b>62</b>
A.	<i>Impact sur les survies : Analyses uni-variées pour la SG et la SSP.</i>	62
B.	<i>Impact sur la survenue d'un évènement CV post-greffe et sur la survenue d'une rechute ou un décès : Analyse du risque compétitif.....</i>	63
i.	Évènements CV survenus après la greffe. ....	63
ii.	Impact des FDR CV pré-greffe sur les évènements CV post-greffe. ....	64
iii.	Impact des FDR CV pré-greffe sur la survenue d'une rechute ou décès en post-greffe. ....	64
iv.	Influence des facteurs liés à la greffe sur la survenue d'un évènement CV post-greffe ou sur la survenue d'une rechute ou d'un décès. ....	67
C.	<i>Impact sur la survenue d'une GVH aigue ou chronique. ....</i>	67
D.	<i>Comparaison des deux cohortes sans et avec FDR CV et ATCDS CV pré-greffe.....</i>	68
E.	<i>Autres résultats.....</i>	68
<b>DISCUSSION.....</b>		<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>74</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>FIGURE 1</b> : TABLE DE CALCUL DE LA PROBABILITE DE PRESENTER UN EVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE A 10 ANS EN FONCTION DE L'AGE, DU SEXE, DU CHOLESTEROL, DU HDL-CHOLESTEROL, DU TABAGISME, DE LA TENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE ET DU DIABETE (SCORE FRAMINGHAM, 1998).....	22
<b>FIGURE 2</b> : TABLE DE CALCUL DU RISQUE DE MORTALITE CARDIOVASCULAIRE A 10 ANS EN FONCTION .....DE L'AGE, DU SEXE, DU CHOLESTEROL, DU TABAGISME ET DE LA TENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE (MODELE SCORE).....	24
<b>FIGURE 3</b> : RISQUE D'EVENEMENT CORONARIEN A 10 ANS EN FONCTION DE L'AGE, DU SEXE, DU CHOLESTEROL, DES TRIGLYCERIDES, DU TABAGISME, DES ANTECEDENTS FAMILIAUX, ET DE LA TENSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE SELON LE MODELE PROCAM.	25
<b>FIGURE 4</b> : ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ALLOGREFFES DE CSH SELON LE TYPE DE DONNEUR EN FRANCE DE 2007 A 2017. ....	28
<b>FIGURE 5</b> : ÉVOLUTION DE LA REPARTITION DES PRINCIPALES INDICATIONS D'ALLOGREFFE (PARMI LES PATIENTS DONT LES DONNEES SONT SAISIES DANS LA BASE NATIONALE PROMISE) ENTRE 2002 ET 2016. ....	30
<b>FIGURE 6</b> : ÉVOLUTION DU TAUX DE MORTALITE TOUTES CAUSES CONFONDUES D'UNE COHORTE DE SURVIVANTS DEUX ANS APRES UNE ACSH (EN GRAS ET SELON LE SEXE) PAR RAPPORT A LA POPULATION AMERICAINE GENERALE (EN GRIS CLAIR ET SELON LE SEXE), LE TOUT AJUSTE SUR L'AGE.....	31
<b>FIGURE 7</b> : INCIDENCE CUMULATIVE D'UN EVENEMENT CARDIO-VASCULAIRE DANS LES 25 ANS SUIVANT L'ACSH.....	35
<b>FIGURE 8</b> : (A) INCIDENCE CUMULATIVE D'UN EVENEMENT ARTERIEL STRATIFIE PAR L'AGE DES PATIENTS AU MOMENT DE L'ACST. (B) INCIDENCE CUMULATIVE D'UN EVENEMENT VASCULAIRE ARTERIEL A 15 ANS, COMPARATIVEMENT A UNE POPULATION AUTOGREFFE, AJUSTE POUR L'AGE. ....	35
<b>FIGURE 9</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DIRECTES SECONDAIRES AUX ANTHRACYCLINES RESPONSABLES DE LA DYSFONCTION MYOCARDIQUE. ( <i>CPC</i> : CELLULE PROGENITRICE CARDIAQUE, <i>AMPK</i> : AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE) .....	40
<b>FIGURE 10</b> : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DIRECTES SECONDAIRES AUX RAYONS ET RESPONSABLES DES CORONAROPATHIES VIA L'INDUCTION DE MOLECULES PRO-INFLAMMATOIRES.....	42
<b>FIGURE 11</b> : SCHEMA REPRESENTATIF D'UN MODELE MULTIFACTORIEL EXPLIQUANT LE PHENOTYPE DE « MCV ACCELERE » DES PATIENTS ALLOGREFFES. ....	46
<b>FIGURE 12</b> : A) SURVIE GLOBALE DE LA POPULATION, B) SURVIE SANS PROGRESSION DE LA POPULATION.....	58
<b>FIGURE 13</b> : A) SURVIE GLOBALE SELON LE STATUT DE LA MALADIE AVANT L'ALLOGREFFE B) SURVIE SANS PROGRESSION SELON LE STATUT DE LA MALADIE AVANT L'ALLOGREFFE (RC : REPONSE COMPLETE, RP: REPONDE PARTIELLE, MA: MALADIE ACTIVE). ....	58

<b>FIGURE 14:</b> A) SURVIE GLOBALE SELON LE TYPE DE CONDITIONNEMENT DE L'ALLOGREFFE B) SURVIE SANS PROGRESSION SELON LE TYPE DE CONDITIONNEMENT DE L'ALLOGREFFE. ....	59
<b>FIGURE 15 :</b> RISQUE COMPETITIF DE LA SURVENUE DE L'EVENEMENT « DECES/RECHUTE » ET DE L'EVENEMENT « CARDIO-NEURO-VASCULAIRE » EN POST ALLOGREFFE DE CSH. ....	65
<b>FIGURE 16 :</b> RISQUE COMPETITIF DE LA SURVENUE DE L'EVENEMENT « DECES/RECHUTE » ET DE L'EVENEMENT « CARDIO/NEURO-VASCULAIRE » EN POST ALLOGREFFE DE CSH SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE D'UN ANTECEDENT DE DYSLIPIDEMIE AVANT L'ALLOGREFFE. ( <i>ATCD : ANTECEDENT</i> ) .....	65
<b>FIGURE 17 :</b> RISQUE COMPETITIF DE LA SURVENUE DE L'EVENEMENT « DECES/RECHUTE » ET DE L'EVENEMENT « CARDIO-NEURO-VASCULAIRE » EN POST ALLOGREFFE DE CSH SELON LA PRESENCE OU L'ABSENCE D'UN ANTECEDENT CARDIO-NEURO-VASCULAIRE. ....	66
<b>FIGURE 18 :</b> RISQUE COMPETITIF DE LA SURVENUE DE L'EVENEMENT « DECES/RECHUTE » ET DE L'EVENEMENT « CARDIO-NEURO-VASCULAIRE » EN POST ALLOGREFFE DE CSH SELON LE TAUX DU HDL CHOLESTEROL (SEUIL 0,4G/L).....	66
<b>FIGURE 19:</b> RISQUE COMPETITIF DE LA SURVENUE DE L'EVENEMENT « DECES/RECHUTE » ET DE L'EVENEMENT « CARDIO-NEURO-VASCULAIRE » EN POST ALLOGREFFE DE CSH SELON LE TYPE DE CONDITIONNEMENT PRE-ALLOGREFFE. ....	67

# LISTE DES TABLEAUX

<b>TABLEAU 1 : ÉVOLUTION DE L'ACTIVITE D'ALLOGREFFE DE CSH AU NIVEAU DES SCHEMAS INTERREGIONAUX D'ORGANISATION SANITAIRE (SIOS) EN FRANCE DE 2012 A 2016. ....</b>	<b>29</b>
<b>TABLEAU 2: DETAILS DES COMORBIDITES PRISES EN CONSIDERATION ET POIDS RESPECTIFS DANS LE CALCUL DU SCORE DE SORROR. ....</b>	<b>48</b>
<b>TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....</b>	<b>56</b>
<b>TABLEAU 4: CARACTERISTIQUES DES PARAMETRES CARDIOVASCULAIRES PRE-ALLOGREFFE DE LA POPULATION. ....</b>	<b>60</b>
<b>TABLEAU 5 : ANALYSE UNI-VARIEE DE L'IMPACT DE CHAQUE FDR CV SUR LA SG ET LA SSP. 62</b>	
<b>TABLEAU 6 : REPARTITION DES EVENEMENTS CARDIO-NEURO-VASCULAIRES EN FONCTION DE LEUR TYPE ET DE LEUR DELAI DE SURVENUE EN POST-GREFFE. ....</b>	<b>63</b>

# LISTE DES ABBREVIATIONS

ABM : agence de la biomédecine

ACSH : allogreffe de cellule souche hématopoïétique

AVC : accident vasculaire cérébral

CSH : cellule souche hématopoïétique

CSP : cellule souche périphérique

CV : cardio-vasculaire

EBMT : European Bone Marrow Transplantation

FDR : facteur de risque

GvH : réaction du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease)

HTA : hypertension artérielle

ICT : irradiation corporelle totale

LAL : leucémie aigue lymphoblastique

LAM : leucémie aigue myéloblastique

MAC : conditionnement myéloablatif

MCV : maladie cardio-vasculaire

MDS : myélodysplasie

RC : rémission complète

RIC : conditionnement d'intensité réduite

RP : rémission partielle

SG : survie globale

SMP : syndrome myéloprolifératif

SSP : survie sans progression

# INTRODUCTION

## I – Maladies cardio-vasculaires (MCV).

### *A. Définition-Épidémiologie.*

Les maladies cardiovasculaires (MCV) ou cardio/neuro-vasculaires peuvent être définies par une maladie qui concerne le cœur et/ou la circulation sanguine. Elles comprennent principalement les cardiopathies coronariennes dont les angines de poitrine (ou angor) et son stade ultime l'infarctus du myocarde (IDM), les maladies cérébro-vasculaires avec les accidents vasculaires cérébraux (AVC) mais aussi les valvulopathies, les troubles du rythme cardiaque, les cardiopathies hypertensives, les myocardites et myopéricardites, les artériopathies périphériques, la maladie veineuse thromboembolique et d'autres affections plus rares (cardiopathies congénitales...). Une atteinte dans un territoire cardiaque ou vasculaire augmente généralement le risque de survenue d'un évènement cardio-vasculaire dans un autre territoire.

Les MCV sont la première cause de mortalité dans le monde (1), la deuxième en France tout âge confondu juste après les cancers, mais la première pour les femmes (2). Elles représentent également la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité prématurée (avant 65 ans) en France (3). A âge égal, le taux de mortalité des hommes lié aux MCV est plus élevé que celui des femmes. Malgré quatre décennies de baisse constante de la mortalité et de la morbidité grâce à la prévention et aux progrès thérapeutiques (4), les MCV restent à l'origine d'environ 150 000 morts par an en France. Le poids économique lié à la prise en charge est considérable : elles sont à l'origine de 10% des séjours hospitaliers et constituent environ 30 % des affections de longue durée (ALD) prises en charge par la caisse d'assurance maladie. Les décès d'origine cardio-vasculaire sont surtout représentés par les infarctus du myocarde (27% de l'ensemble des décès), puis par les accidents vasculaires cérébraux (25%), et les insuffisances cardiaques (23%) (5). Elles sont aussi l'une des principales causes de morbidité avec 3.5 millions de personnes traitées pour MCV, et plus de 20 millions de personnes à risque cardiovasculaire (2,6). Elles représentent 28 milliards d'euros de dépense annuelle.

En Europe, selon le rapport sur la santé établi par l'OMS tous les 3 ans, les maladies non transmissibles représentent 80% des causes de décès de la population. La moitié de ces décès est d'origine cardiovasculaire. Les autres 50% sont représentés principalement par le cancer, le diabète et les maladies respiratoires chroniques. Les principales maladies cardiovasculaires sont les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires, représentant toutes les deux 35 % des décès en Europe. Néanmoins, il existe d'importantes différences entre les pays selon l'âge, le sexe et le niveau socio-économique. Par exemple, dans les pays industrialisés, les problèmes coronariens sont la première cause de décès liée à une pathologie cardio-vasculaire (7).

Aux États-Unis, chaque année, l'American Heart Association (AHA), en collaboration avec les centres de contrôles et de préventions des maladies, les instituts Nationaux de la santé et d'autres organismes gouvernementaux, rassemble dans un document unique les statistiques les plus récentes relatives aux maladies cardiaques, aux accidents vasculaires cérébraux et aux facteurs de risque cardiovasculaire retrouvés dans la population. Le rapport de 2018 rappelle qu'en 2015, aux États-Unis, les 10 principales causes de décès étaient les suivantes : cardiopathie (n° 1), cancer (n° 2), maladies chroniques des voies respiratoires inférieures (n° 3), blessures non intentionnelles (n° 4), accident vasculaire cérébral (n° 5), maladie d'Alzheimer (n° 6), diabète (n° 7), grippe et pneumonie (n° 8), maladie rénale (n° 9) et le suicide (n° 10). Aux États-Unis, les cardiopathies coronariennes sont la principale cause de décès imputables aux MCV (43,8%), suivi des accidents vasculaires cérébraux (16,8%), de l'hypertension artérielle non contrôlée (9,4%), de l'insuffisance cardiaque (9,0%) et des artériopathies (3,1%). D'ici 2035, plus de 130 millions d'adultes américains (45,1% de la population) devraient être affectés par une maladie cardiovasculaire, et le coût total de prise en charge de ces patients devrait atteindre 1,1 trillion de dollars en 2035 (8).

Les MCV représentent donc un problème majeur de santé public à travers le monde. Selon les prévisions d l'OMS, le nombre de morts liés à des maladies cardiovasculaires dans le monde, estimé à 17,1 millions en 2004, pourrait atteindre 23,4 millions en 2030.

## *B. Historique.*

L'intérêt pour l'étude des facteurs de risques cardio-vasculaires et de leur impact sur la morbidité et la mortalité de la population remonte maintenant à plus de 70 ans.

En mars 2014, une étude est publiée dans le Lancet remettant en lumière et en perspective l'étude pionnière dite Framingham à l'occasion du 65<sup>ème</sup> anniversaire de l'inclusion du premier participant en 1948 (9). Cette étude épidémiologique a joué un rôle majeur dans l'identification des facteurs prédisposant aux maladies cardiovasculaires et a fait émerger la notion de prévention.

L'initiation de l'étude Framingham est intimement liée à l'histoire médicale du Président Franklin D. Roosevelt. En effet, celui-ci est mort prématurément alors qu'il était encore en exercice d'une cardiopathie hypertensive et d'un AVC hémorragique le 12 avril 1945, à l'âge de 63 ans. Sa pression artérielle avant décès était très élevée : 300/190 mmHg, témoignant du peu de considération portée aux maladies cardiovasculaires au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle.

Suite au décès brutal du président Roosevelt, le président Harry Truman, signe le 16 juin 1948, la loi « National Heart Act ». Cette loi alloue la somme de 500 000 dollars de subvention pour la réalisation d'une étude épidémiologique cardio-vasculaire sur vingt ans et la création de l'institut national du cœur, qui deviendra l'institut national du cœur, du poumon et du sang. Le Dr Meadors, responsable de l'étude et mandaté par le Service de Santé Publique américain, voit plus loin et propose d'étudier pour les 65 ans à venir « l'expression de la maladie coronarienne dans une population "normale" ou non sélectionnée afin de déterminer les facteurs prédisposant au développement de la maladie au moyen d'une évaluation clinico-biologique et d'un suivi à long terme ».

La ville de Framingham fut choisie comme population test du fait de sa proximité géographique avec de nombreux cardiologues de l'école de médecine de Harvard. La cohorte d'origine a été constituée entre 1948 et 1952, et comprenait 5209 personnes âgées de 28 à 62 ans, dont plus de la moitié de femmes (55%). Les premiers travaux importants liés à l'étude Framingham ont été rapportés en 1957 en définissant d'abord l'hypertension artérielle (HTA) comme une TA systolique/diastolique > 160/95 mm Hg puis en montrant une augmentation de l'incidence des coronaropathies et des AVC en rapport avec cette hypertension. Malgré ces premiers résultats, la croyance que la tension artérielle systolique limite acceptable était de 100 + l'âge du participant en mmHg a persisté. Alors qu'en 1969, l'étude devait fermer sur ordre de l'institut national de la santé, c'est l'intervention du président Richard Nixon qui a permis à l'étude Framingham de continuer à remplir sa mission. La deuxième cohorte, incluant la progéniture de la cohorte initiale ainsi que leurs conjoints, a permis ainsi de créer une cohorte familiale et d'étudier également les facteurs génétiques et environnementaux sur une longue durée. L'importance de contrôler la tension artérielle a finalement été adoptée en pratique en 1977 bien que la tension artérielle diastolique fût considérée pendant quelques années encore comme la base du diagnostic et du traitement de l'HTA.

L'étude Framingham a également permis de définir et d'établir des critères de diagnostic clinique de l'insuffisance cardiaque et de définir l'HTA comme son principal facteur de risque (10,11) . Elle a permis aussi d'établir un lien entre diabète (12), cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol (13) (voir plus loin pour définition et impact du LDL et HDL cholestérol), obésité (14,15), fibrillation auriculaire (16,17) et MCV et AVC.

Bien que d'autres cohortes de patients aient été étudiées ensuite, on peut dire que l'étude ou les études de Framingham ont été à l'origine d'un véritable tournant dans la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, en définissant les MCV et en identifiant les causes ou les facteurs de risque de MCV pour aboutir à la notion de prévention de celles-ci chez des patients à risque.

Le terme de « facteurs de risque » (FDR) a été popularisé dans le lexique médical par Thomas Dawber et William Kannel dans leur publication de 1961 « Facteurs de risque dans le développement de la maladie coronarienne » (18).

### *C. Facteurs de risques cardiovasculaires.*

Un facteur de risque est défini comme une condition associée à une augmentation de l'incidence de la maladie avec un lien supposé causal contrairement au marqueur de risque qui est une condition associée à la maladie mais sans nécessairement de lien causal.

La recherche de facteurs de risques est indispensable car elle permet d'identifier les sujets à risques d'évènements cardio-vasculaires et de définir des stratégies d'intervention en fonction des facteurs de risque présents.

Parmi les FDR cardio-vasculaire (CV), on distingue ceux dits constitutionnels, ou non modifiables, et les facteurs environnementaux, souvent liés à des habitudes de vie et de ce fait modifiables. Ils ont été définis par la Haute Autorité de Santé (19,20)

Les facteurs de risques constitutionnels sont :

- L'hérédité : les antécédents familiaux de MCV touchant un ou plusieurs parents du premier degré, d'autant plus important que l'âge de survenue de l'évènement a été précoce : il est reconnu comme FDR CV la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'une mort subite chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin < 55 ans, chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin < 65 ans et la survenue d'un AVC chez le père ou la mère ou quel que soit le sexe du parent de premier degré < 45 ans.

- L'âge : les lésions d'athérosclérose apparaissent précocement et s'aggravent avec l'âge. Avoir plus de 50 ans pour un homme et plus de 60 ans pour une femme représentent des FDR CV. L'âge reflète également la durée d'exposition aux autres FDR.
- Le sexe masculin : l'homme a un risque d'athérosclérose plus élevé que la femme. Ce bénéfice chez la femme est rattaché à l'action favorable des œstrogènes sur le profil lipidique, diabétique et la pression artérielle. Cet avantage disparaît 10 à 15 ans après la ménopause. Le risque cardiaque est plus faible chez la femme mais le risque d'AVC est identique dans les deux sexes.

Les facteurs de risques modifiables sont :

- Le tabagisme : quel que soit le type de tabagisme actif ou passif. Les effets délétères du tabac sont dépendants de la quantité consommée quotidienne, l'âge de début et la durée d'exposition, évaluée en paquet/année (PA). Le risque augmente linéairement avec le nombre de paquet-année. Le tabac, en plus de son effet cancérigène, est responsable d'environ 10% des affections cardiovasculaires. Son effet se fait ressentir en particulier au niveau des membres inférieurs (artériopathie) et au niveau des coronaires. Il est compté comme facteur de risque si l'individu a un tabagisme actif ou si le sevrage est <3 ans.
- L'hypertension artérielle (HTA) traitée ou non : elle est définie par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg. Son impact cardiovasculaire est avant tout cérébral (AVC), mais aussi cardiaque (insuffisance coronaire et cardiaque) et rénal. Elle est la première cause mondiale de décès prématuré. Sa prévalence augmente avec l'âge, le poids et le sexe (homme). Dans la population générale française, la prévalence serait > 24% au-delà de 35 ans. Comparés aux sujets indemnes, les hypertendus ont 5 fois plus de risque de décéder lorsqu'ils présentent un à deux FDR associés et 15 fois plus de risque au-delà de deux FDR associés. Le risque d'évènement coronaire fatal double pour chaque augmentation de 20 mmHg par rapport à une tension artérielle normale.
- Les dyslipidémies : Pour rappel, le cholestérol est transporté par différents types de lipoprotéines : les lipoprotéines de basse densité (ou LDL: low-density lipoproteins) et les lipoprotéines de haute densité (ou HDL: high-density lipoproteins). L'élévation du cholestérol total, du LDL cholestérol et la diminution du HDL cholestérol sont des FDR indépendants de MCV. En France environ 25% des patients > 65 ans présentent

des désordres lipidiques. La relation entre le cholestérol total ou le LDL cholestérol et le risque de coronaropathie est linéaire sans effet seuil.

- Le diabète traité ou non : les diabètes de type I et II sont tous les deux associées à une augmentation importante du risque cardio-vasculaire et notamment de maladie coronarienne. Ce risque est multiplié par un facteur 2 chez l'homme et par un facteur 3 chez la femme, qui rejoint alors le risque d'un homme non diabétique. Par ailleurs la mortalité coronarienne est aussi élevée chez un diabétique n'ayant pas fait d'infarctus que chez un non diabétique ayant déjà fait un infarctus. Le diabète pèse donc aussi lourd qu'un antécédent d'infarctus. Pour le type I, le risque apparaît dès l'âge de 30 ans et d'autant plus qu'il existe un mauvais contrôle glycémique et une néphropathie diabétique associée. Le diabète de type II et l'intolérance au glucose sont associés à un risque cardiovasculaire majeur. Il est de plus souvent associée à d'autres FDR cardio-vasculaire (obésité, dyslipidémie, HTA). Le diabète est défini par une glycémie à jeun  $> 7$  mmol/L (1,26g/l) à 2 reprises ou égale ou supérieur à 2g/L à n'importe quel moment de la journée.
- L'obésité : elle est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) (poids/taille<sup>2</sup>). Les normales sont de 20 à 25 chez l'homme et de 19 à 24 chez la femme. On parle de surpoids quand un IMC est entre 25 et 29,9, d'obésité pour un IMC entre 30 et 39,9 et d'obésité morbide pour un IMC  $> 40$ . Cette obésité peut être de type gynoïde ou androïde et c'est cette dernière avec l'augmentation de la masse grasse intra abdominale qui augmente le plus le risque cardio-vasculaire. L'obésité peut être estimée par la mesure du périmètre abdominale au niveau de l'ombilic (norme  $< 102$  cm chez l'homme et  $< 88$  cm chez la femme). L'obésité participe à la définition du syndrome métabolique et est très liée à l'HTA, au diabète et aux dyslipidémies.
- La sédentarité, le syndrome métabolique (21) sont également des FDR cardio-vasculaires de même que les facteurs psychosociaux (bas niveau socio-économique, stress au travail et en famille, dépression, anxiété...)

Des paramètres biochimiques sont également définis comme facteurs de risques, souvent indépendant, mais ne font pas pour la plupart l'objet de recommandations de la part de l'HAS.

- L'hyperhomocystéinémie
- L'hypertryglicéridémie
- L'hyperfibrinogénémie
- L'augmentation de la protéine C-réactive (CRP) mesurée par méthode ultrasensible

- Mais aussi : augmentation d'interleukine 6, leptine, insuline, adiponectine ...

Le retentissement des FDR sur certains organes cibles doit également faire prendre en compte l'état de ces organes pour la prévention. Sont ainsi concernés :

- Le rein : la présence d'une insuffisance rénale estimée par la formule de Cockcroft Gault et/ou la présence d'une micro albuminurie (30-300 mg/24h) est associée à un risque d'évènement cardiovasculaire accru.
- Le cœur : l'hypertrophie concentrique du ventricule gauche est identifié comme le meilleur marqueur structurel cardiaque d'un risque cardio-vasculaire augmenté (ECG : index de Sokolow-Lyons > 38 mm, produit de Cornell > 2440 mm.ms, échocardiographie : index de masse ventriculaire gauche > 125 g/m<sup>2</sup> chez l'homme et > 110 g/m<sup>2</sup> chez la femme). Une fréquence cardiaque élevée est également reliée au risque de morbi-mortalité cardiaque bien qu'en raison de l'étendue de la plage de la normalité de la fréquence cardiaque au repos (60-90 battements par minute), il est difficile de définir une valeur seuil qui améliorerait la stratification du risque.
- Les vaisseaux : l'index de pression systolique cheville/bras abaissé (<0,9) est un marqueur de maladie athéromateuse et de risque cardiovasculaire accru. Par ailleurs, le diagnostic d'une sténose carotidienne asymptomatique rend le patient à risque cardiovasculaire élevé.

Les personnes présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires nécessitent une prise en charge précoce et adaptée, à la fois éducationnelle et médicamenteuse, et associée à une surveillance et à un suivi régulier. Il est possible d'estimer un niveau de risque cardio-neurovasculaire pour chaque individu qui correspond à la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un accident cardiovasculaire.

#### *D. Scores de risque cardio-vasculaire.*

Le concept de FDR a posé les bases de l'élaboration de scores de risque cliniques. Différents scores/profils de risques ont été proposés permettant aux médecins de calculer directement le risque prédictif d'un individu de la survenue d'un évènement cardiovasculaire (22–24).

Le risque cardiovasculaire global d'un individu est la probabilité de développer dans un temps donné un évènement cardiovasculaire quel que soit le territoire. C'est un paramètre à évaluer et prendre en charge toute la vie car basé sur des paramètres dynamiques évoluant avec l'âge et l'apparition de comorbidités.

L'évaluation du risque cardiovasculaire est actuellement recommandée chez des individus présentant des FDR CV ou des comorbidités augmentant le risque cardio-vasculaire, chez des individus présentant des valeurs limites en ce qui concerne les FDR CV mais pouvant impliquer un traitement, ainsi que de façon systématique chez les hommes > 40 ans et les femmes > 50 ans ou ménopausées en l'absence de tout FDR CV(25).

Des modèles permettant l'évaluation de ce risque ont été développés à partir de grandes études épidémiologiques en population générale. Les risque d'un sujet est déduit à partir de quelques critères. Comme tous les critères potentiels ne sont pas pris en compte dans chaque score, les performances de ces modèles sont fonctions des caractéristiques des populations étudiées.

Certains modèles prennent en compte le risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans (Framingham) (26), d'autres le risque de décès à 10 ans (SCORE : systematic coronary risk evaluation) (25) et d'autres le risque de maladie coronarienne à 10 ans (PROCAM : prospective cardiovascular Munster study) (27). Ces scores varient dans le nombre de FDR CV pris en compte, la méthode d'évaluation du risque, le type de population dont ils sont dérivés, la définition du risque et les niveaux de risque. Ils reposent sur des modélisations statistiques prenant en compte la valeur effective de chacun des FDR, contrairement à d'autres scores utilisant la sommation de FDR, chacun étant considéré comme binaire et ayant un poids identique.

#### i. Score de Framingham.

Le score historique est le score de risque de Framingham pour la maladie coronarienne, publié en 1998 by Wilson et al (26) Ce modèle a permis d'établir des tables de consultation pour les médecins traitants afin d'obtenir une estimation du risque coronarien. L'estimation du risque sur dix ans, utilisée dans ce score, fournit un moyen pratique de stratifier les individus comme présentant un risque faible, intermédiaire ou élevé de maladie coronarienne future. Cette étude observationnelle de cohorte avait pour objectif initial d'examiner l'impact des dernières recommandations sur le contrôle de la tension artérielle et des dyslipidémies afin de confirmer leur intérêt dans les algorithmes de prédictions de risque. Cette étude s'est basée sur une cohorte de 5345 caucasiens, hommes ou femmes, de 30 à 74 ans, avec un suivi

de 12 ans. Les recommandations en matière de tension artérielle, de cholestérol total et de LDL cholestérol ont permis de prédire efficacement le risque de coronaropathie au sein de cette population. On a ainsi pu construire un algorithme simple de prédiction du risque de maladie coronarienne à 10 ans, en utilisant des variables catégorielles, avec une approche de pondération de ces FDR. Sept variables indépendantes ont été prise en compte : le sexe, l'âge, le cholestérol total ou le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol, la pression artérielle systolique, la présence d'un diabète et le tabagisme (**Figure 1**). Ce score existe toujours sous sa forme originelle mais a aussi été adapté/simplifié ou complexifié par la suite (intégration des antécédents familiaux, intégration d'un éventuel traitement anti hypertenseur). Ce score, réalisé sur une population américaine, nécessite sur la population française un ajustement (diviser le risque obtenu par un facteur 2 à 3 selon l'âge et le sexe).

Figure 1 : Table de calcul de la probabilité de présenter un évènement cardio-vasculaire à 10 ans en fonction de l'âge, du sexe, du cholestérol, du HDL-cholestérol, du tabagisme, de la tension artérielle systolique et du diabète (Score FRAMINGHAM, 1998).

### FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS)

Estimation of 10-year Cardiovascular Disease (CVD) Risk

Date: \_\_\_\_\_

Patient's Name: \_\_\_\_\_

**Step 1<sup>1</sup>**  
In the "points" column enter the appropriate value according to the patient's age, HDL-C, total cholesterol, systolic blood pressure, and if they smoke or have diabetes. Calculate the total points.

Risk Factor	Risk Points		Points
	Men	Women	
<b>Age</b>			
30-34	0	0	
35-39	2	2	
40-44	5	4	
45-49	7	5	
50-54	8	7	
55-59	10	8	
60-64	11	9	
65-69	12	10	
70-74	14	11	
75+	15	12	
<b>HDL-C (mmol/L)</b>			
>1.6	-2	-2	
1.3-1.6	-1	-1	
1.2-1.29	0	0	
0.9-1.19	1	1	
<0.9	2	2	
<b>Total Cholesterol</b>			
<4.1	0	0	
4.1-5.19	1	1	
5.2-6.19	2	3	
6.2-7.2	3	4	
>7.2	4	5	
<b>Systolic Blood Pressure (mmHg)</b>	<b>Not Treated</b>	<b>Treated</b>	<b>Not Treated</b>
<120	-2	0	-1
120-129	0	2	2
130-139	1	3	3
140-149	2	4	5
150-159	2	4	6
160+	3	5	7
<b>Smoker</b>	Yes	4	3
No	0	0	0
<b>Diabetes</b>	Yes	statin-indicated condition	
No	0	0	0
<b>Total Points</b>			

**Step 2<sup>2</sup>**  
Using the total points from Step 1, determine the 10-year CVD risk\* (%).

Total Points	10-Year CVD Risk (%)	
	Men	Women
-3 or less	<1	<1
-2	1.1	1.1
-1	1.4	1.0
0	1.6	1.2
1	1.8	1.5
2	2.3	1.7
3	2.8	2.0
4	3.3	2.4
5	3.9	2.8
6	4.7	3.3
7	5.6	3.9
8	6.7	4.5
9	7.9	5.3
10	9.4	6.3
11	11.2	7.3
12	13.3	8.6
13	15.6	10.0
14	18.4	11.7
15	21.6	13.7
16	25.3	15.9
17	29.4	18.51
18	>30	21.5
19	>30	24.8
20	>30	27.9
21+	>30	>30

**Step 3<sup>3</sup>**  
Using the total points from Step 1, determine heart age (in years).

Heart Age, y	Men	Women
	<30	<0
30	0	1
31	1	1
32	1	2
34	2	2
36	3	3
38	4	3
39	4	4
40	5	5
42	6	5
45	7	6
48	8	7
51	9	8
54	10	8
56	11	9
57	11	9
58	11	10
60	12	10
64	13	11
66	14	12
72	15	12
73	16	13
76	16	14
79	17	14
80	17	15+

**Step 4<sup>3,4</sup>**  
Using 10-year CVD risk from Step 2, determine if patient is Low, Moderate or High risk.\* Indicate Lipid and/or Apo B targets.

Risk Level <sup>5</sup>	Initiate Treatment if:	Primary Target (LDL-C)	Alternate Target
<b>High FRS ≥20%</b>	• Consider treatment in all (Strong, High)	• <2 mmol/L or ≥50% decrease in LDL-C (Strong, Moderate)	• Apo B ≥2.8 g/L or • Non-HDL-C ≥3.6 mmol/L (Strong, High)
<b>Intermediate FRS 10-19%</b>	• LDL-C ≥3.5 mmol/L (Strong, Moderate) • For LDL-C <3.5 mmol/L, consider if: • Apo B ≥2 g/L • OR Non-HDL-C ≥4.3 mmol/L (Strong, Moderate) • Men ≥50 and women ≥60 with 1 risk factor: low HDL-C, impaired fasting glucose, high waist circumference, smoker, hypertension	• <2 mmol/L or ≥50% decrease in LDL-C (Strong, Moderate)	• Apo B ≥3.8 g/L or • Non-HDL-C ≥5.0 mmol/L (Strong, Moderate)
<b>Low FRS &lt;10%</b>	• statins generally not indicated	• statins generally not indicated	• statins generally not indicated
<b>Statin-indicated conditions<sup>6</sup></b>	• Clinical atherosclerosis* • Abdominal aortic aneurysm* • Outcomes research: Age ≥ 65 years 15-Year duration for age 2-30 years (SMI) • Chronic kidney disease (age ≥ 50 years) • eGFR < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> or ACR ≥ 3 mg/mmol		

Lipid targets: LDL-C: \_\_\_\_\_ or Apo B: \_\_\_\_\_

\* Double cardiovascular disease risk percentage for individuals between the ages of 30 and 60 without diabetes if the presence of a positive history of previous cardiovascular disease is present in a first-degree relative before 50 years of age for men and before 60 years of age for women. This is known as the modified Framingham Risk Score.

<sup>1</sup> Adapted from: D'Agostino RB et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circ* 2008;117:743-53.  
<sup>2</sup> Adapted from: Sirtori CR et al. 2003 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension and prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2003;25(13):187-179.  
<sup>3</sup> Adapted from: Anderson T et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2012;28(2):151-167.  
<sup>4</sup> apoB, apolipoprotein B; stat, CVD: cardiovascular disease; FRS: Framingham Risk Score; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.  
<sup>5</sup> Statins indicated as initial therapy.  
<sup>6</sup> Consider LDL-C <1.8 mmol/L for subjects with acute coronary syndrome (ACS) within past 3 months.

Provided courtesy of **Canadian Cardiovascular Society**  
 Leadership. Knowledge. Community.

## ii. Score SCORE.

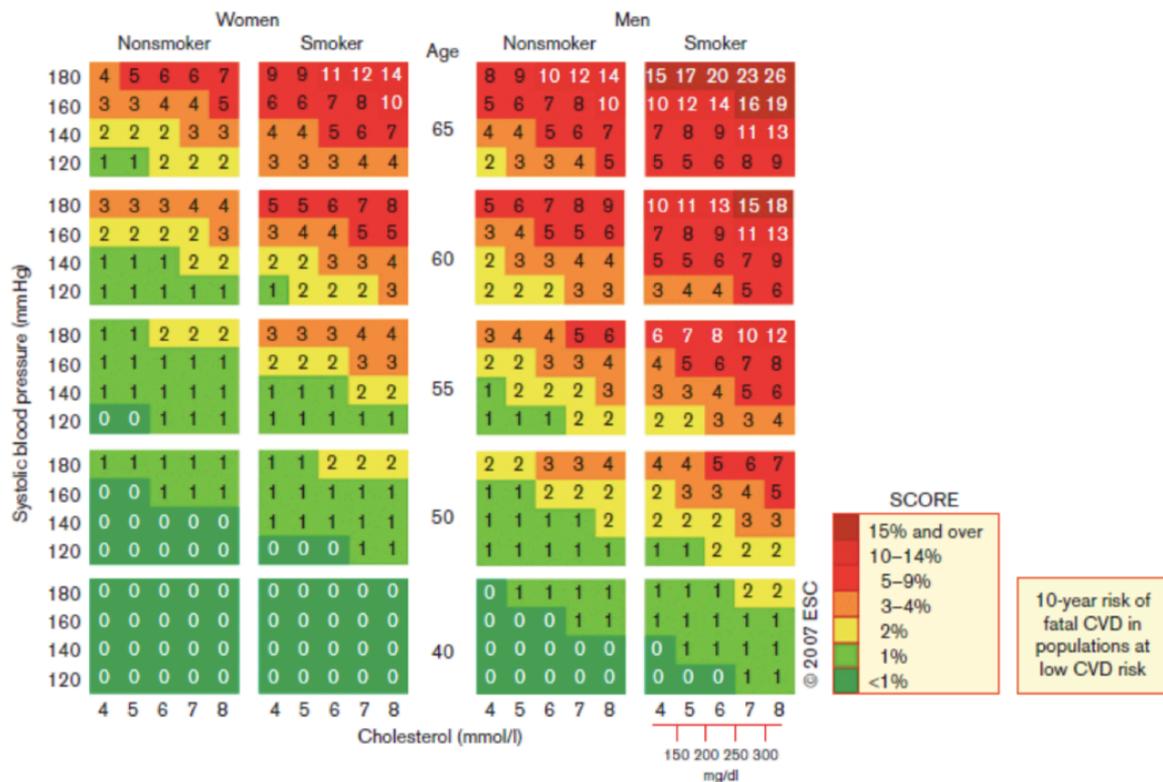
Depuis 2003, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) recommande l'utilisation du score SCORE pour la prévention des MCV. Celui-ci repose sur de vastes données de cohortes européennes représentatives, dérivé de l'étude de 200 000 individus de 12 pays européens suivis pendant 13 ans. Ces recommandations ont été mises à jour en 2016 (25). Il permet de calculer le risque de maladie cardiovasculaire fatale à 10 ans.

Le modèle européen SCORE existe sous deux formes en fonction du niveau de risque des populations : bas risque ou haut risque. En France, on utilise le modèle « population à bas risque ». Il prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, le cholestérol total (ou le HDL-Cholestérol) et les chiffres tensionnels. Il est applicable chez des sujets indemnes d'antécédents cardio-vasculaires ou de diabète dont l'âge est compris entre 40 et 65 ans. Il est estimé qu'un risque de décès cardio-vasculaire à 10 ans évalué à 5 % correspond à un risque d'événement cardio-vasculaire de 20% sur la même période.

Au total, quatre catégories de risques sont définies (**Figure 2**) :

- Très haut risque CV :
  - Antécédents de maladie cardio-vasculaire symptomatique (syndrome coronarien aigu, AVC, revascularisation cardiaque ou périphérique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme de l'aorte).
  - Diabète de types 1 ou 2 avec au minimum un autre FDR CV ou une atteinte d'organe cible.
  - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ ).
  - Évaluation du score  $> 10 \%$
- Haut risque CV :
  - Élévation importante d'un FDR (HTA sévère ou hypercholestérolémie familiale par exemple).
  - Diabète de type 1 ou 2 sans autre FDR CV ou atteinte d'organe cible.
  - Insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine entre  $30\text{-}59 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ ).
  - Évaluation du score  $\geq 5\%$  et  $\leq 10\%$
- Risque modéré CV:
  - Évaluation du score  $\geq 1\%$  et  $< 5\%$
- Risque faible CV:
  - Évaluation score  $< 1\%$

Figure 2 : Table de calcul du risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans en fonction de l'âge, du sexe, du cholestérol, du tabagisme et de la tension artérielle systolique (modèle SCORE).



Par ailleurs, d'autres FDR sont pertinents, lorsqu'ils sont susceptibles de faire changer la catégorie de risque, notamment pour les individus proches d'un seuil décisionnel aux alentours de 5%. Ces facteurs sont :

- Le statut socio-économique, l'isolement social
- Les antécédents familiaux de MCV prématurée
- L'indice de masse corporelle
- Le score calcique coronaire
- Les plaques athéromateuses carotidiennes
- L'index de pression artérielle cheville-bras

### iii. Score PROCAM.

Ce score est établi sur la base de l'étude du même nom (27) publiée en 2002, qui sert de base aux recommandations de l'International Atherosclerosis Society (IAS) et du groupe de travail sur les lipides et l'athérosclérose des Sociétés suisses de cardiologie et d'athérosclérose

(GSLA). Les FDR CV inclus dans ce score sont : l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le LDL-cholestérol, le HDL cholestérol, les triglycérides, le diabète, une histoire familiale d'infarctus du myocarde. Le GSLA a adapté le score PROCAM à la population suisse et propose un score modifié. Il considère le diabète comme un équivalent de MCV (catégorie à haut risque (>20%)) et ne nécessitant pas de calcul de risque. Un nombre de points est attribué à chaque FDR CV. Pour la tension artérielle et les lipides, le nombre de points augmentent avec les valeurs respectives de ces FDR CV. Le calcul du risque résulte de l'addition des points attribués aux différents FDR CV. Le total des points permet de distinguer trois catégories de risque (risque bas <10% ; risque intermédiaire : 10-20% ; risque élevé : >20 %) de développer un évènement coronarien mortel ou non mortel à 10 ans chez les hommes et les femmes ménopausées (*Figure 3*).

Figure 3 : Risque d'évènement coronarien à 10 ans en fonction de l'âge, du sexe, du cholestérol, des triglycérides, du tabagisme, des antécédents familiaux, et de la tension artérielle systolique selon le modèle PROCAM.

Score de risque du GSLA						
1) Nombre de points par facteur de risque, en fonction du degré de sévérité	▶ Fumeur		▶ LDL-cholestérol (mmol/l)			
	■ Non	0	■ < 2,59	0		
	■ Oui	8	■ 2,59–3,36	5		
▶ Âge (ans)	▶ Pression artérielle systolique (mm Hg)		■ 3,37–4,13	10		
■ 35–39	0	■ < 120	0	2) Addition des points de tous les facteurs de risque		
■ 40–44	6	■ 120–129	2			
■ 45–49	11	■ 130–139	3			
■ 50–54	16	■ 140–159	5	3) Risque absolu d'évènement coronarien aigu en l'espace de 10 ans, compte tenu du nombre total de points		
■ 55–59	21	■ ≥ 160	8			
■ 60–65	26	▶ Triglycérides (mmol/l)		▶ Risque sur 10 ans pour la Suisse, en pourcentage		
▶ Antécédents familiaux		▶ HDL-cholestérol (mmol/l)				
■ Non	0	■ < 0,91	11		■ < 1,14	0
■ Oui	4	■ 0,91–1,16	8		■ 1,14–1,70	2
		■ 1,17–1,41	5	■ 1,71–2,27	3	
		■ ≥ 1,42	0	■ ≥ 2,28	4	
					■ 0–24 points < 1	
					■ 25–31 points 1–2	
					■ 32–41 points 2–5	
					■ 42–49 points 5–10	
					■ 50–58 points 10–20	
					■ > 58 points > 20	

## **II – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).**

### *A. Définition et enjeu.*

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) représente un traitement potentiellement curateur d'un certain nombre d'hémopathies malignes ou non malignes ainsi que de certaines maladies du système immunitaire. Ce traitement curateur peut s'appliquer en première ligne comme en rechute selon le type de maladie. L'allogreffe consiste en l'administration chez un receveur d'un conditionnement, majoritairement composé de chimiothérapie, avec pour but de détruire la moelle (complètement, on parle alors de conditionnement myéloablatif, MAC pour myeloablative conditioning, ou partiellement, on parle alors de conditionnement atténué ou RIC pour reduced-intensity conditioning), le système immunitaire (pour prévenir le rejet de greffe) et à un degré variable, les cellules tumorales malignes. Le conditionnement est suivi de la réinjection du greffon de cellules souches hématopoïétiques (CSH), issu d'une tierce personne, le donneur. Le greffon contient aussi des lymphocytes qui vont reconnaître et détruire les cellules tumorales résiduelles du receveur (réaction du greffon contre la leucémie ou effet GvL). C'est le greffon lui-même qui est actif contre la maladie en cas d'hémopathie maligne et qui représente donc une thérapie cellulaire. Parallèlement, ces lymphocytes peuvent également être à l'origine de réactions délétères, vis-à-vis des organes sains du receveur, que l'on nomme globalement la réaction du greffon contre l'hôte (ou GvH pour graft-versus-host disease). Pour éviter ou limiter cette GvH, on utilise aussi un traitement immunosuppresseur de quelques mois à plusieurs années chez le receveur. Il résulte de cette procédure un déficit immunitaire prolongé.

L'ACSH s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité en rapport avec la toxicité du conditionnement, la GvH et le déficit immunitaire post greffe qui est responsable lui-même d'un risque infectieux important. L'incidence et la gravité de ces complications dépend à la fois de paramètres propres au receveur (âge, nature de l'hémopathie, statut de l'hémopathie au moment de la greffe, antécédents personnels) et des modalités de la greffe en elle-même (type du conditionnement, type de greffon, compatibilité du système HLA entre le donneur et le receveur, traitement immunosuppresseur).

L'enjeu de l'allogreffe est donc complexe et répond à plusieurs impératifs : assurer une prise de greffe sur le long terme et délivrer une activité anti-tumorale adéquate (en cas d'hémopathie maligne), en contrepartie d'une toxicité modérée.

## *B. Historique.*

La greffe de CSH a été explorée pour la première fois chez l'homme dans les années 1950. Cette procédure est basée sur des études observationnelles chez la souris qui ont démontré que la perfusion de composants de moelle osseuse saine chez des souris irradiées et donc n'ayant plus de moelle osseuse pouvait induire une récupération de la fonction médullaire chez le receveur (28). D'autres études réalisées sur des modèles canins (29) ou des primates (30) ont également montré que la moelle osseuse détruite pouvait être repeuplée par injection intraveineuse de suspensions cellulaires de moelle prélevée chez des donneurs sains, homologues et, dans certains cas, hétérologues.

Ces études chez l'animal ont rapidement trouvé leur application clinique chez l'homme. La première allogreffe réussie de moelle osseuse a été réalisée à partir d'un jumeau monozygote à New York en 1957 (greffe syngénique) chez un patient atteint de leucémie aiguë (31). Le véritable premier succès lié à une greffe de moelle osseuse allogénique a été rapporté au Minnesota en 1968 pour un patient pédiatrique atteint du syndrome d'immunodéficience combinée sévère (32) avec un donneur apparenté. Les allogreffes se développent particulièrement ensuite à partir des années 1970, en particulier grâce à la découverte du système HLA (Human Leucocyte Antigen), système qui définit la compatibilité entre un patient et son donneur. En 1977, l'allogreffe de CSH connaît ses premières applications thérapeutiques et fait définitivement la preuve de son effet curateur entre individus non apparentés(33). Depuis lors, le nombre de greffe de cellules souches allogéniques n'a fait qu'augmenter dans le monde.

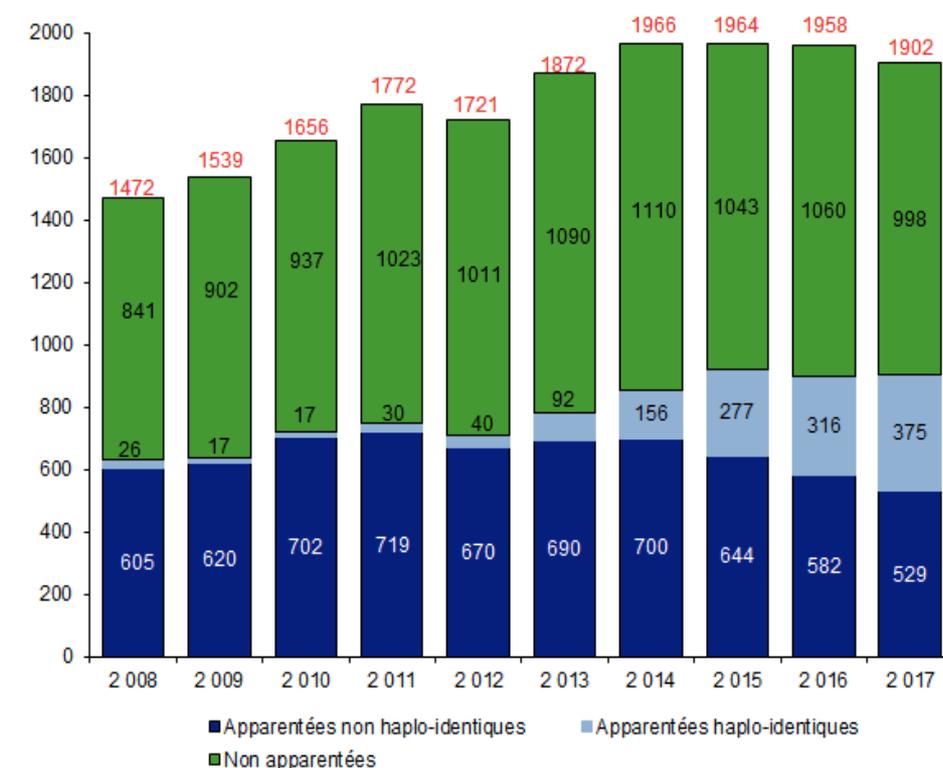
## *C. Épidémiologie des procédures d'allogreffes de CSH.*

Aux États-Unis, le *Center for International Marrow and Blood TRansplantation* (CIMBTR) fait état de plus de 7 000 greffes allogéniques réalisées en 2015 incluant 2351

greffes à partir de donneurs HLA compatibles apparentés (ou donneurs génoidentiques familiaux correspondants aux frères ou aux sœurs des patients), 3 810 greffes à partir de donneurs compatibles non apparentés (ou donneurs phénoïdétiques ou de fichier), 649 greffes à partir de sang de cordons et 653 greffes haplo-identiques (donneurs familiaux à moitié compatible correspondant principalement aux parents, aux enfants ou aux frères et sœurs du patient) (34).

En France, en 2017, grâce aux déclarations des centres de greffe, l'Agence de la BioMédecine (35) a établi que 1 902 allogreffes de CSH avaient été réalisées. Il s'agissait de 529 greffes avec un donneur apparenté compatible, de 375 greffes haploïdétiques et de 998 greffes avec un donneur non apparenté. L'activité d'allogreffe de CSH, en progression depuis plusieurs années, marque maintenant un plateau depuis 2014 (**Figure 4**).

Figure 4 : Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur en France de 2007 à 2017.



En 2016, le centre de Nantes a réalisé 106 allogreffes, se positionnant ainsi comme le 3<sup>ème</sup> centre allogreffeur en France après Paris (service d'hématologie et de greffe de moelle osseuse de l'hôpital Saint Louis) et Marseille (institut Paoli Calmettes). Cette place prépondérante du centre de Nantes se confirme au niveau régional, comme en témoigne ce

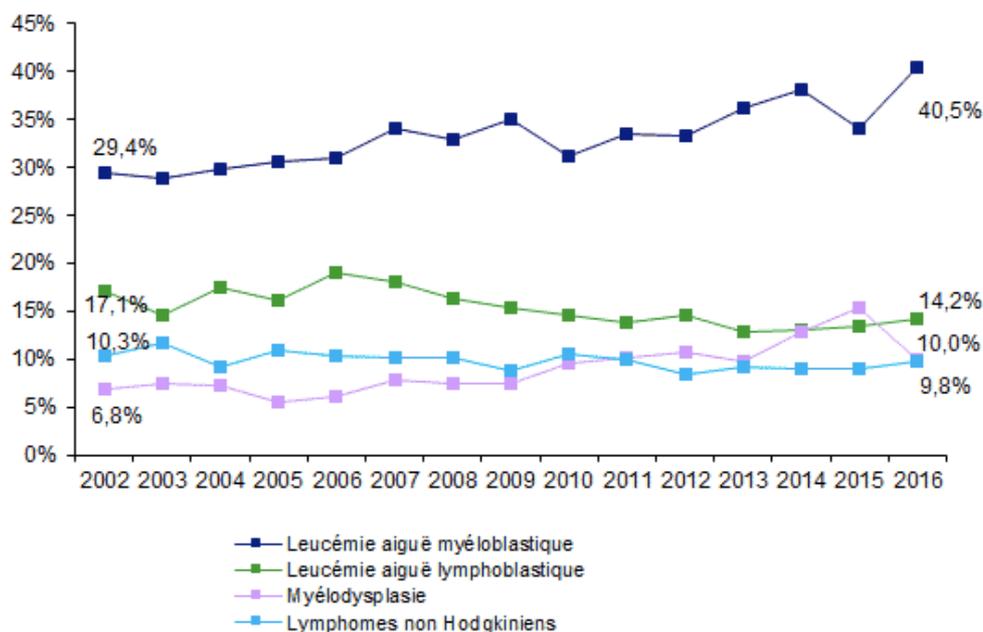
tableau montrant la répartition et l'évolution des allogreffes selon les schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS) (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Évolution de l'activité d'allogreffe de CSH au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS) en France de 2012 à 2016.

	Nombre d'allogreffes					Nombre de patients				
	2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
SIOS Nord-Ouest	203	214	244	232	251	200	214	244	232	250
<b>SIOS Ouest</b>	<b>237</b>	<b>257</b>	<b>253</b>	<b>292</b>	<b>276</b>	<b>234</b>	<b>257</b>	<b>245</b>	<b>288</b>	<b>274</b>
SIOS Sud -Ouest	173	178	193	208	201	167	176	191	204	197
SIOS Est	160	146	164	158	162	154	144	162	158	160
SIOS Sud-Est	216	235	272	218	229	211	231	247	217	226
SIOS Sud-Méditerranée	263	301	291	303	292	259	298	288	295	288
SROS Ile de France	469	541	549	553	547	461	526	531	542	540
<b>France</b>	<b>1721</b>	<b>1872</b>	<b>1966</b>	<b>1964</b>	<b>1958</b>	<b>1686</b>	<b>1846</b>	<b>1908</b>	<b>1936</b>	<b>1935</b>

La plus grande contrainte de l'allogreffe est l'histocompatibilité consistant à trouver un donneur le plus « HLA compatible » possible, dans l'idéal un membre de la famille (greffe génoidentique). Les greffes compatibles non apparentées (phénoïdétiques), dont les greffons sont issus de banques de donneurs non apparentés, sont majoritaires depuis 2007, représentent 52,5% des allogreffes réalisées en 2017 en France. Néanmoins, les greffes apparentées ont augmenté de 41% depuis 2009, mais cette augmentation est due essentiellement au développement des greffes haplo-identiques (375 greffes en 2016, soit 41,5% des greffes apparentées). Les indications d'allogreffe sont globalement identiques, que le donneur soit apparenté ou non. Les hémopathies malignes représentent 92,2% des indications de greffe familiale et 94,0% des indications de greffe non apparentée. Les quatre principales indications restent la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la myélodysplasie (MDS), la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH), respectivement 40,5%, 14,2%, 10,0% et 9,8% des allogreffes en 2016. (*Figure 5*)

Figure 5: Évolution de la répartition des principales indications d'allogreffe (parmi les patients dont les données sont saisies dans la base nationale ProMISE) entre 2002 et 2016.



L'âge des patients allogreffés a également augmenté au cours du temps : 44% des greffés en 2016 avaient plus de 55 ans contre 33% en 2012, ceci peut s'expliquer par les progrès en matière de conditionnement. En effet les conditionnements à toxicité réduite (RIC), apparus à la fin des années 90, moins toxiques, ont permis l'accès à la greffe à des patients plus âgés. La contrepartie est que nous greffons de plus en plus de patients plus âgés pouvant présenter un nombre non négligeable de facteurs de risques cardiovasculaires. L'HTA en est un exemple avec une prévalence qui augmente de manière importante avec l'âge, passant de 3,1 % chez les 25-44 ans à 58,9 % chez les 65-84 ans et à 75,7 % au-delà de 85 ans (prévalence standardisée sur l'âge pour 100 habitants, selon la population européenne de référence (36).

#### *D. Mortalité et Complications post-allogreffe.*

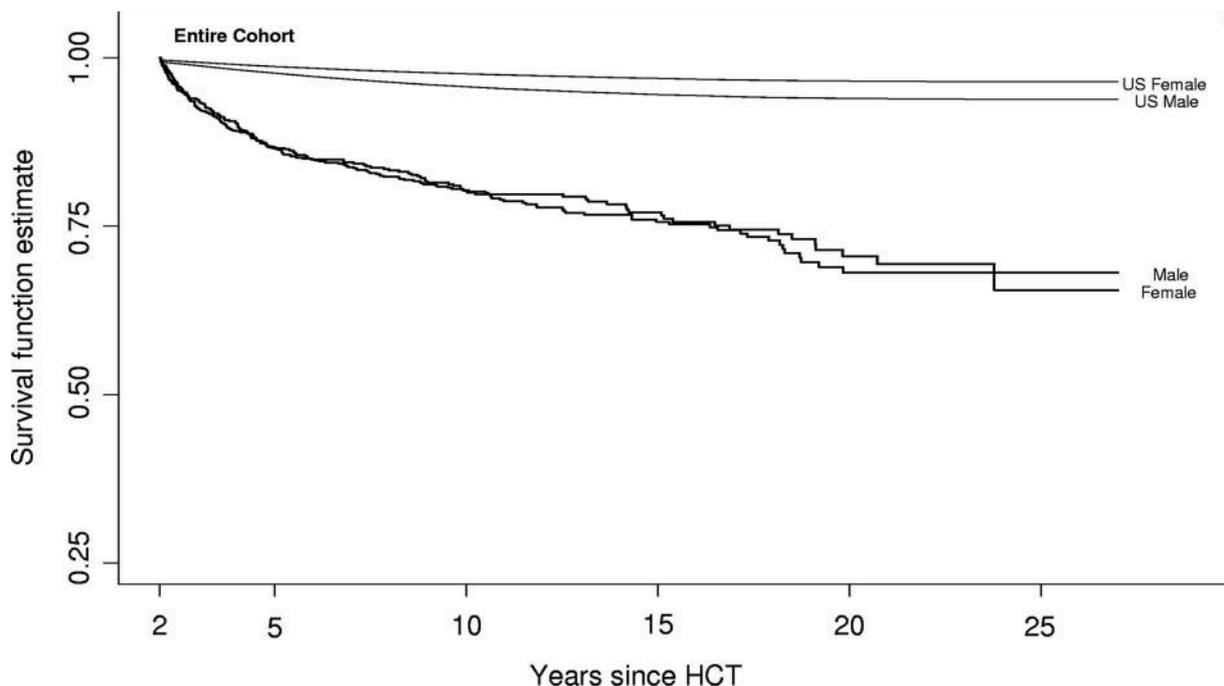
Malgré la nette amélioration de la survie des patients allogreffés, d'environ plus 10 % par décennie depuis les années 1980 (37), les patients survivants à une greffe ont un taux de mortalité restant bien plus élevé que la population générale.

Plusieurs études ont montré que la survie des patient allogreffés à distance de la procédure restait moins bonne que celle espérée, du fait des complications post allogreffes (38–41). Les

taux de mortalité restent quatre à neuf fois plus élevés que ceux de la population générale jusqu'à au moins 30 ans après la transplantation, et quel que soit l'âge à la greffe. En ordre d'importance, les principales causes de surmortalité post-greffes sont les cancers secondaires et les rechutes, suivis des infections, de la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) des maladies respiratoires et des maladies cardiovasculaires.

En 2007, une étude publiée dans *Blood*, a recensé les causes de mortalité tardives ainsi que le statut fonctionnel chez 1479 personnes ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse depuis au moins 2 ans et toujours en réponse à cette date (39). L'âge moyen au moment de l'allogreffe était de 25,9 ans et la durée moyenne de suivi était de 9,5 ans. Les taux de mortalité, toutes causes confondues, au-delà de 2 ans post allogreffe pour l'ensemble de la cohorte, ont été comparés aux taux de mortalité attendus ajustés sur l'âge de la population américaine, et sont illustrés par la *Figure 6*. Cette figure, bien que correspondant à des allogreffes réalisées avant les années 2000, montre que les longs survivants après allogreffe ne rattrapent pas la survie de la population générale.

Figure 6: Évolution du taux de mortalité toutes causes confondues d'une cohorte de survivants deux ans après une ACSH (en gras et selon le sexe) par rapport à la population américaine générale (en gris clair et selon le sexe), le tout ajusté sur l'âge.



Dans le groupe allogreffe, le risque relatif de décès prématuré était multiplié par 10, indépendamment du sexe et de l'âge. Ce risque était cependant le plus élevée sur la période allant de 2 à 5 ans post-greffe. La mortalité relative restait plus élevée (d'un facteur 3 par rapport à celle de la population générale) chez les patients suivis pendant plus de 15 ans après l'allogreffe. Deux-cent-quarante-et-un décès ont été observés, la rechute de la maladie primaire étant la principale cause de décès (29%) et survenant majoritairement entre la deuxième et la cinquième année de suivi (67%). La GvH chronique était la deuxième cause de mortalité tardive dans cette cohorte (22%), tandis qu'une infection tardive en l'absence de GvH était responsable de 11% des décès. La mortalité tardive a été attribuée aux conséquences des traitements reçus chez 25% des patients (31,5% en raison de cancers secondaires, 22% en raison de complications pulmonaires, 15% en raison d'une toxicité cardiaque, et 31,5% en raison d'autres séquelles liées au traitement). Les causes externes hors greffe expliquaient la mortalité tardive chez seulement 3% des patients. La cause du décès est restée indéterminée pour 10% des patients.

Par rapport à la population générale américaine, les individus de cette cohorte étaient 2,3 fois plus susceptibles de décéder de façon prématurée de complications cardiaques.

Les progrès réalisés dans les techniques de transplantation (conditionnement, prévention de la GvH, anti-infectieux dont antifongiques) et les pratiques de soins de support ont permis une amélioration progressive de la survie des receveurs d'allogreffe. Le risque de développer des complications tardives après la transplantation est donc plus important. Les patients vivent suffisamment longtemps pour voir apparaître d'autres causes de décès que la rechute, la GvH ou les infections.

### **III-Complications cardio-vasculaires et Allogreffe.**

Parmi les complications post-greffe moins fréquentes, les complications cardio-vasculaires représentent sans nul doute un groupe non négligeable du fait de la morbidité et de la mortalité associées. Néanmoins, la taille des échantillons, les perdus de vue et le manque de suivi, l'absence de groupe de comparaison externe, ainsi que les biais potentiels de recueil des données, limitent souvent le poids des études ayant pour thème les complications cardiovasculaires chez les receveurs de greffe de CSH.

i. Précocité des événements cardiovasculaires dans la population allogreffée.

Dans l'étude de Tichelli et al (42), comportant 265 patients allogreffés avec un âge médian à la greffe de 27 ans, l'âge médian du premier événement cardio-vasculaire (événement cérébral, coronarien ou ischémique périphérique) était de 49 ans soit près de 20 ans plus tôt que le premier événement cardio-vasculaire notifié dans la population générale étudiée dans le cadre de la Framingham Heart Study (38) où l'âge médian de survenue de cet événement était de 67 ans. Une étude plus vaste et multicentrique mais toujours rétrospective portant sur 548 patients (âge médian à la greffe: 27 ans; suivi médian: 9 ans) ayant bénéficié d'une ACSH et toujours vivant à 1 an de la procédure a également montré un développement prématuré des maladies cardiovasculaires (événement cérébral, coronarien ou ischémique périphérique) après allogreffe avec un âge médian de survenue du premier événement de 54 ans. (39)

ii. Augmentation de la mortalité et des complications cardio-vasculaires dans la population allogreffée.

Bien qu'il puisse y avoir des complications cardiaques aiguës en post-allogreffe immédiat, les études attestent actuellement d'une augmentation de mortalité cardio-vasculaire sur le long terme de 1,4 à 4 fois plus importants chez les greffés que pour la population générale (39,40,43).

Mais la mortalité attribuée aux maladies cardiovasculaires sous-estime le poids réel des complications cardiovasculaires après l'ASCT. En effet il existe également une augmentation du risque de maladie cardiovasculaires de 0,6 à 5,6 fois (atteinte coronarienne, atteinte cérébro-vasculaire ou encore défaillance cardiaque) chez les greffés tout comme il existe un risque de 7 à 15,9 fois plus important de développer des FDR cardiovasculaires comme l'HTA, le diabète et la dyslipidémie, qui eux-mêmes augmentent le risque de mortalité par maladie cardio-vasculaire (44-49).

iii. Augmentation des événements cardio-vasculaires dans la population allogreffée.

Les complications cardiaques et cardiovasculaires après l'allogreffe sont rares. La toxicité cardiaque est responsable des décès tardifs chez environ 3% des patients allogreffés. Cependant, il est probable que ces complications soient sous-estimées. En effet, en comparaison avec d'autres complications, les événements cardiaques significatifs peuvent survenir des années et même des décennies après l'allogreffe, et peuvent se manifester seulement par des anomalies sub-cliniques. Néanmoins, la plupart du temps, les maladies cardiovasculaires impliquent des modifications de l'ensemble du réseau vasculaire artériel et sont rapidement reconnaissables avec des manifestations cliniques telles qu'un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un infarctus du myocarde, une angine de poitrine, une maladie coronarienne chronique, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou une ischémie de membre mais aussi une cardiomyopathie, une insuffisance cardiaque congestive, une arythmie ou une anomalie valvulaire.

La même étude de Tichelli évoquée plus haut (42) a retrouvé une incidence cumulée de complications cardiovasculaires de 22% vingt-cinq ans après l'allogreffe (**Figure 7**) parmi les 265 patients de la cohorte et qui ne présentaient pas d'antécédent cardio-vasculaire à l'inclusion. 7% de la cohorte a présenté un événement vasculaire artériel incluant 10 événements cérébro-vasculaires, 10 événements coronariens et 3 événements artériels périphériques (certains patients présentaient un événement dans plus d'un territoire artériel). Dans cette étude, le développement d'un événement cardiovasculaire n'était pas associé à une augmentation significative de la mortalité (RR: 0,97; IC à 95%, 0,43 à 2,11; P =0, 91). Les patients présentant un événement vasculaire artériel étaient significativement plus âgés au moment de la transplantation (P < 0,05) (**Figure 8 A**). Cette étude montre également que le risque relatif de survenue d'un événement artériel tardif est significativement plus élevé après une allogreffe qu'après une autogreffe, corroborant l'hypothèse selon laquelle l'alloréaction est probablement impliquée dans le processus athérosclérotique. Dans un modèle multivarié, comprenant le type de greffe de CSP (autologue versus allogénique), l'âge du patient, son sexe et le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires développés (0-1 versus 2-4), le risque relatif de survenue d'un événement artériel était significativement plus élevé après allogreffe (RR: 14,5; IC à 95%, 2,44 à 86,3; P <0,003) (**Figure 8B**) ou pour un score de facteur de risque cardiovasculaire plus élevé (RR: 12,4; IC à 95%, 1,51 à 101; P <0,02). Le sexe n'était pas associé à un risque accru d'évènement artériel tardif (RR: 2,12; IC 95%: 0,80

à 5,64;  $P = 0,13$ ). Les auteurs émettent l'hypothèse que la greffe de CSP allogénique potentialise un terrain à risque et accélère le processus de développement d'une maladie cardiovasculaire tout en accentuant les facteurs de risque cardiovasculaires préexistants.

Figure 7 : Incidence cumulative d'un événement cardio-vasculaire dans les 25 ans suivant l'ACSH.

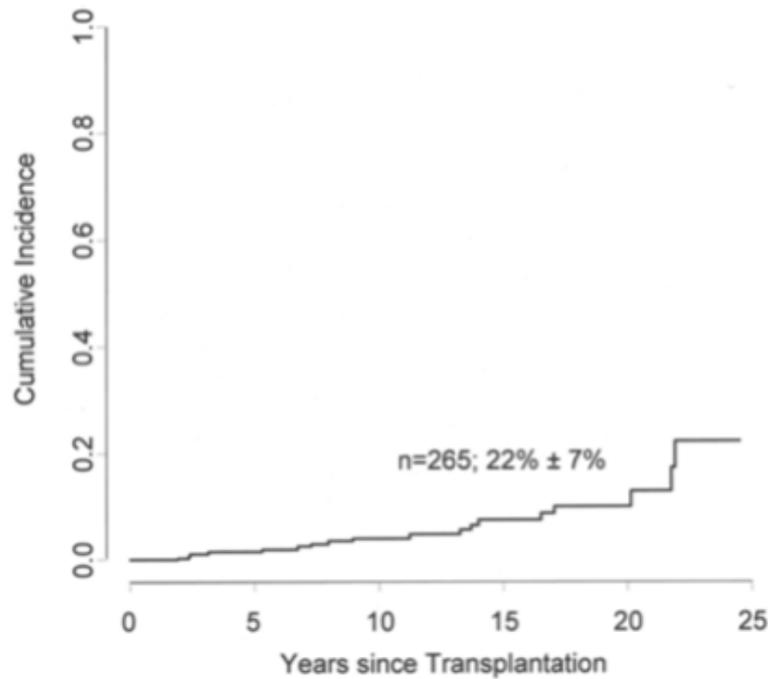
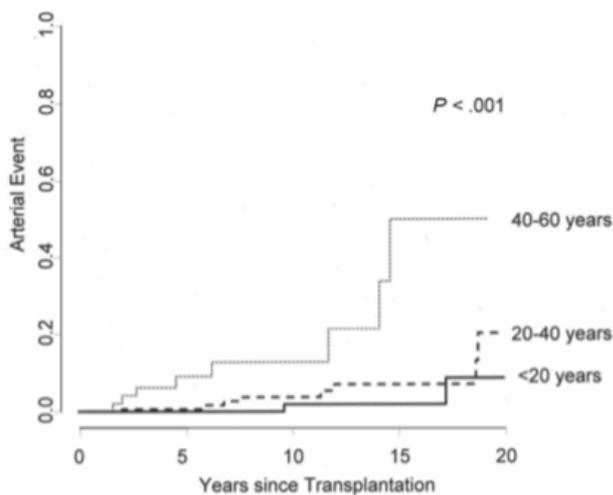
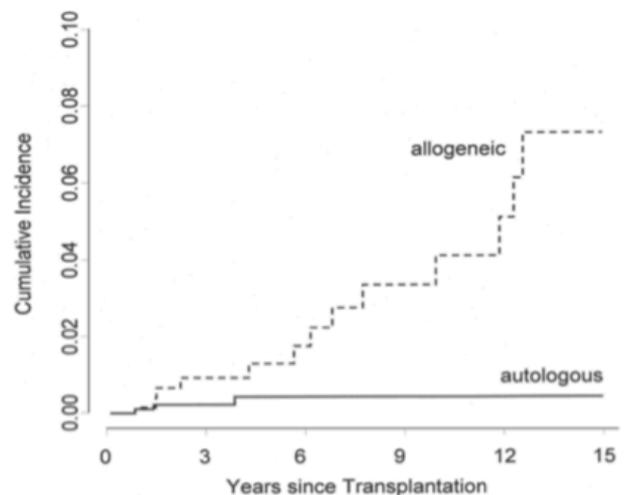


Figure 8 : (A) Incidence cumulative d'un événement artériel stratifié par l'âge des patients au moment de l'ACST. (B) Incidence cumulative d'un événement vasculaire artériel à 15 ans, comparativement à une population autogreffé, ajusté pour l'âge.

**A**



**B**



iv. Augmentation des facteurs de risques cardio-vasculaires dans la population allogreffée.

Dans leur étude, Armenian et al (47) ont rapporté que la prévalence de l'hypertension, du diabète et de la dyslipidémie à 10 ans étaient respectivement de 43,0%, 18,7% et 48,3% dans la cohorte des patients allogreffés (âge médian à la greffe: 44 ans) contre 34,6%, 8,5% et 40,0% dans la population générale. Ces FDR CV apparaissaient aussi plus précocement après allogreffe par rapport à une autogreffe. Sur une cohorte de 1 379 receveurs (âge médian à la greffe: 40 ans), Chow et al (50) ont montré quant à eux que, l'utilisation d'antihypertenseurs et de médicaments antidiabétiques augmentait significativement à un an post-greffe (6,7% vs 19,6% vs 6.7% avant greffe et 12,9% vs 4.1% avant greffe, respectivement). Blaser et al(51) ont rapporté qu'en moyenne, deux ans après la greffe, 73,4% et 72,5% des 761 patients encore vivants à cette date avaient respectivement une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie (âge médian à la greffe: 49 ans).

Ces résultats indiquent qu'il existe très probablement des modifications spécifiques après allogreffe qui favorisent le développement de certains risques cardio-vasculaires, et il semblerait que ces modifications persistent dans le temps.

Plusieurs études montrent que l'augmentation des FDR cardiovasculaire se traduit par une augmentation du risque de développer une pathologie cardiovasculaire. Chow et al. (50) ont examiné le risque de développer une coronaropathie chez 1 379 patients ayant reçu une greffe de CSH (autologue ou allogénique) (âge médian à la greffe : 40 ans; suivi médian: 7 ans). Les patients hypertendus ou diabétiques avaient respectivement un risque 3,6 fois et 2,8 fois plus élevé de développer une coronaropathie. Tichelli et al (52) ont stratifié les patients en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires post allogreffe (à savoir : hypertension, diabète, dyslipidémie, augmentation de l'indice de masse corporelle, inactivité physique, tabagisme), et ont montré que l'incidence cumulée d'événements cardiovasculaires était de 17% chez les patients présentant un nombre de FDR supérieur ou égal à trois, alors qu'il n'était seulement que de 4% pour ceux dont le nombre de FDR était inférieur ou égal à 2.

L'ensemble de ces études suggèrent qu'il existe non seulement une plus grande incidence des MCV chez les patients allogreffés, mais également que l'apparition des MCV se produit plus tôt en lien avec l'augmentation des FDR CV induits probablement par la procédure d'allogreffe.

#### v. Score prédictif des MCV chez les patients allogreffés.

Il n'y a pas d'étude spécifique ayant produit un score prédictif des MCV chez les allogreffés.

Une étude récente a néanmoins adressé la question du risque de maladie cardiovasculaire chez les greffés de CSH, en combinant les patients allogreffés et autogreffés. Ainsi, Armenian S.H. et Chow E.J ont publié dans la revue Blood Advances en 2018 (53), un modèle de prédiction des maladies cardiovasculaires à 10 ans pour les patients encore vivants à 1 an de la greffe. Plusieurs paramètres ont été identifiés dans cette étude comme étant significativement associés à la présence de MCV :

- Des FDR CV présents à un an post allogreffe : âge élevé > 50 ans vs <30 ans et groupe intermédiaire 30-50 ans), présence d'une HTA, présence d'un diabète, ATCD de tabagisme (sevré ou pas).
- Une exposition aux anthracyclines en dose cumulée > à 250 mg/m<sup>2</sup>.
- Une exposition à une radiothérapie thoracique.

Un point a été accordé à chaque paramètre. Ainsi un score avec 3 catégories de risque a pu être créé : faible risque ( $\leq 3$  points), intermédiaire (4-5 points) et risque élevé ( $\geq 6$  points) correspondants à des incidences cumulées respectives de MCV de 3.7%, 9.9% et 26.2% à 10 ans post-greffe et une proportion de décès d'origine CV de 1.7%, 4.7% et 11.5%, respectivement.

Cette étude pourrait permettre d'aider les cliniciens à affiner les stratégies de surveillance pour détecter et traiter précocement une MCV à un stade pré-clinique et conseiller les patients à haut risques d'évènements CV futurs. Néanmoins cette étude comportait plusieurs problèmes : rétrospective, suivi médian de 7 ans et pas de 10 ans, validation du score sur une cohorte externe de patients allogreffés ayant des données démographiques et des expositions thérapeutiques différentes.

## **IV- Mécanismes expliquant l'augmentation des FDR CV et des MCV chez les patients allogreffés**

Cet excès de risque cardiovasculaire est à la fois une conséquence directe de la toxicité des traitements utilisés pour la greffe et une conséquence indirecte des complications liées à la procédure de greffe (déconditionnement cardiaque, maladie du greffon contre l'hôte, infections et de leurs traitements (immunosuppresseurs, ...).

Les principaux facteurs décrits pouvant influencer et être significativement associés avec la survenue de complications cardiovasculaires en post greffe sont variables d'une étude à l'autre selon les paramètres et la population étudiés. On retrouve majoritairement: l'exposition aux anthracyclines avec la dose cumulée totale, l'irradiation corporelle totale (ICT), l'exposition au rayonnement thoracique avant l'ACSH, la fonction cardiaque avant l'allogreffe, l'âge avancé au moment de l'allogreffe, la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte, les traitements immunosuppresseurs, les facteurs de risque cardiovasculaire avant/après allogreffe, l'insuffisance rénale chronique et la présence d'un syndrome métabolique (54). Pour les patients atteints d'une hémopathie ayant nécessité des transfusions répétées, les antécédents de transfusion et la surcharge en fer qui en résulte peuvent être importants et impacter également la fonction cardiaque.

### *A. Causes directes des complications cardio-vasculaires post allogreffe.*

Les causes directes correspondent à la toxicité de l'ensemble de la prise en charge initiale de l'hémopathie et du conditionnement spécifique de la procédure d'allogreffe.

Une lésion cardiovasculaire peut survenir pendant le traitement d'induction de l'hémopathie (exposition aux anthracyclines (connues pour entraîner des toxicités cardiaques) ou exposition à un rayonnement préalable, par exemple en cas d'antécédents de cancer du sein), ou lors de la réalisation du conditionnement de l'allogreffe (exposition à une irradiation

corporelle totale (ICT ou TBI en anglais pour total body irradiation) et / ou à des doses d'alkylants élevées).

Il existe trois grandes catégories de conditionnement pré allogreffe : 1) les conditionnements myéloablatifs réservés aux sujets en général de moins de 45 ans en raison de leur grande toxicité, il s'agit essentiellement de traitement à base de busulfan et d'endoxan (ou cyclophosphamide, CY) (exemple : conditionnements dit BU/CY ou FB4) ou d'endoxan et d'ICT > 8 Gy (exemple : conditionnement dit TBI/Endoxan) ; 2) les conditionnements à intensité réduite associant des doses non myéloablatives de busulfan à de la fludarabine ou de la clofarabine (conditionnements FB2 ou CloB2). En cas d'haplogreffe, le conditionnement reste en général à intensité réduite et peut associer thiothépa, busulfan et fludarabine (schéma dit TBF) ou de la fludarabine avec une ICT 2 grays et de faibles doses d'endoxan (schéma dit Baltimore). Dans ce cas précis (haplogreffe), l'endoxan est aussi administré en post allogreffe précoce à fortes doses pour permettre de détruire les lymphocytes alloréactifs du greffon ; 3) les conditionnements séquentiels, qui combinent en une seule séquence une chimiothérapie de « débulking » (réduction de volume) tumoral suivi d'un véritable conditionnement immunosuppresseur.

Ces causes directes de complications cardiovasculaires entraînent principalement 2 types de complications : la cardiomyopathie associée à l'insuffisance cardiaque et la coronaropathie (55).

#### i. Rôle des anthracyclines et des alkylants.

Les anthracyclines sont des molécules de référence pour le traitement d'induction et de consolidation des LAM, de certaines MDS de haut risque et de certains types de lymphomes.

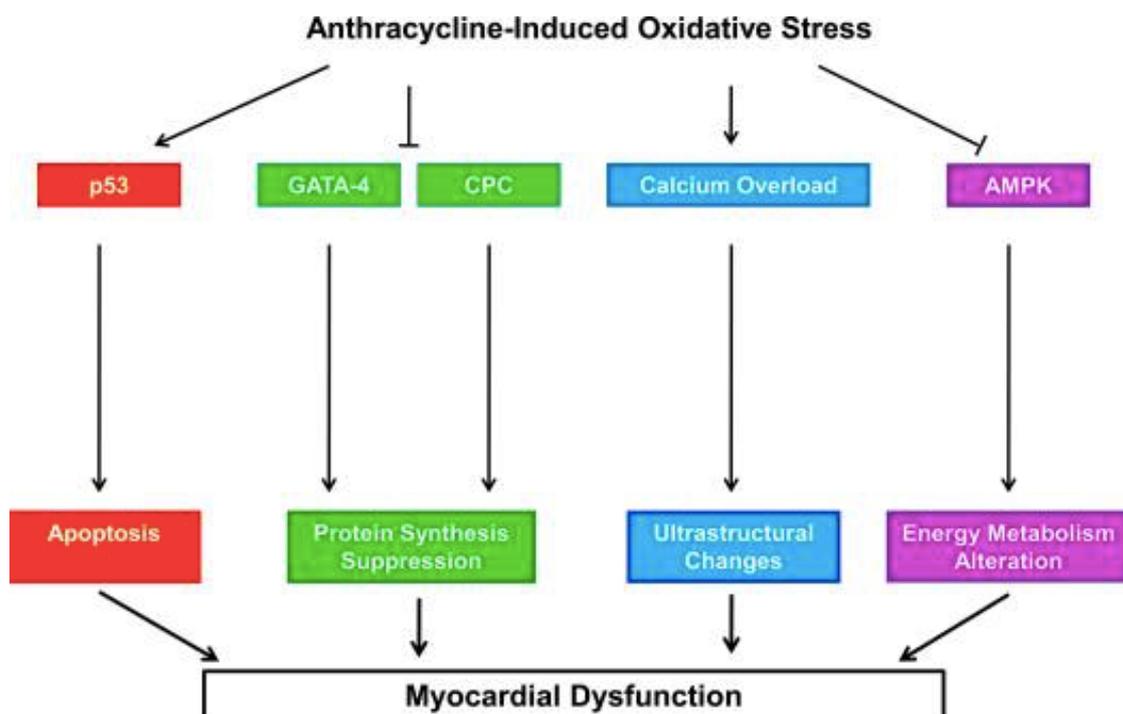
La cardiomyopathie secondaire aux anthracyclines se caractérise par une diminution progressive de la fonction ventriculaire gauche systolique, de façon dose dépendante. Lorsque la dose totale reçue est < 400 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive est de 0,14%; cette incidence augmente à 7% lorsque la dose reçue dépasse 550 mg/m<sup>2</sup> et à 18% en cas de dose cumulée aux alentours de 700 mg/m<sup>2</sup>.

La toxicité des anthracyclines sur le cœur est due à différents phénomènes: l'activation de la voie p53 entraînant une apoptose accélérée du myofilament, la suppression de la synthèse

de la protéine sarcomère (protéine du myofilament) par down-régulation de l'expression génique de cette protéine via la voie GATA-4 (56) au niveau des cellules progénitrices cardiaques (CPC) (57). Les anthracyclines entraînent également une altération du métabolisme énergétique cardiaque par diminution de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) et des modifications structurales des myocytes par une surcharge en calcium. **(Figure 9)**

L'ensemble de ces phénomènes aboutissent à l'apoptose des myocytes cardiaques et contribuent à une altération de la fonction systolique (contractile) et diastolique, et à des pressions gauches élevées.

Figure 9: Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques directs secondaires aux anthracyclines responsables de la dysfonction myocardique. (CPC : cellule progénitrice cardiaque, AMPK : AMP-activated protein kinase)



Si les anthracyclines représentent les principales drogues cardiotoxiques en hématologie, d'autres molécules sont connues pour entraîner également une cardiotoxicité. Par exemple, il a été montré que l'administration d'endoxan était un facteur de risque indépendant de dégradation de la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche (58,59), , au même

titre qu'une dose cumulée d'anthracycline élevée. La physiopathologie est mal connue mais dans sa forme de toxicité la plus sévère, il semble que l'endoxan pourrait être responsable de lésions endothéliales directes, suivies d'une extravasation de métabolites toxiques entraînant des lésions des myocytes, une hémorragie interstitielle et un œdème.

Certaines molécules aussi ne deviennent cardiotoxiques que combiner à d'autres molécules. C'est le cas du melphalan, en combinaison avec un analogue de la purine, la fludarabine. Cette combinaison a été incriminée dans la survenue d'une cardiotoxicité à type d'insuffisance cardiaque gauche aiguë sévère (60,61) .

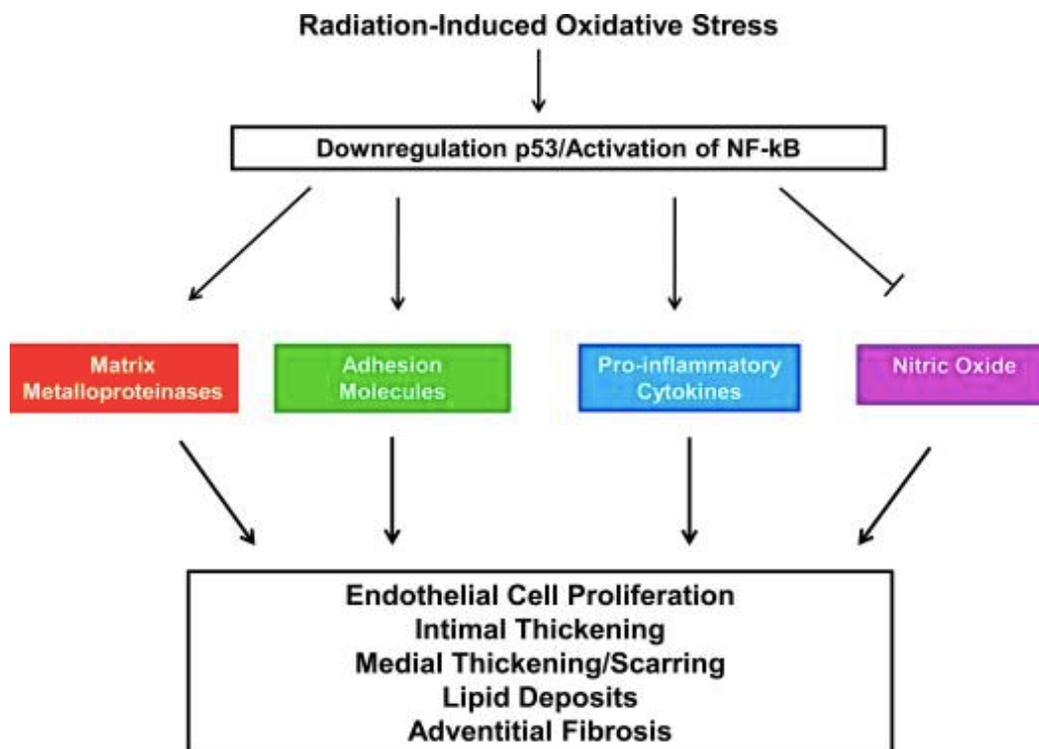
## ii. Les radiations.

Le rôle des radiations sur la survenue de complications cardiovasculaires reste controversé. L'irradiation corporelle totale semble être à l'origine d'une perturbation du profil lipidique, provoquer des lésions de la vascularisation coronaire, modifier la physiologie endothéliale et la mécanique du myocarde (41). Il existe des études qui suggèrent également que la radiothérapie abdominale pourrait contribuer à l'apparition d'une insulino-résistance et d'un syndrome métabolique via l'induction de lésions pancréatiques et hépatiques (62,63) ou d'un hypogonadisme.(64).

La radiothérapie médiastinale peut entraîner diverses complications cardiaques en provoquant une inflammation et une fibrose de toutes les structures du cœur (cardiomyopathie restrictive, fibrose des voies de conduction électrique avec arythmies, dysautonomie, insuffisances valvulaires ou épaissements valvulaires) (65).

Le stress oxydatif et la sécrétion de molécules pro-inflammatoires sont des voies clés qui contribueraient à la coronaropathie radio-induite. Des données suggèrent que l'activation du facteur de transcription nucléaire NF-κB (66) ou la régulation négative de la voie p53 des cellules endothéliales (67) induiraient un stress oxydatif et une inflammation chronique, avec pour conséquence une activation de nombreuses voies impliquées dans les maladies cardiovasculaires. À terme, une lésion vasculaire coronaire, caractérisée par une prolifération de cellules endothéliales, un épaissement de l'intima, des cicatrices médiales, des dépôts lipidiques et une fibrose de l'adventice, peut survenir (47). (**Figure 10**)

Figure 10: Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques directs secondaires aux rayons et responsables des coronaropathies via l'induction de molécules pro-inflammatoires.



### *B. Causes indirectes des complications cardio-vasculaires post allogreffe.*

Les causes indirectes correspondent aux conséquences de la procédure d'allogreffe (principalement alitement prolongé) ou à ses complications (principalement GVH) et leurs prises en charge (principalement traitement immunosuppresseur).

#### i. Alitement et déconditionnement à l'effort.

La modification du mode de vie est d'abord aigue avec un enfermement en secteur protégé et un alitement « forcé » d'au moins 20 à 30 jours pendant la procédure d'allogreffe. Les conséquences de cet alitement n'a pas été spécialement étudié dans la population des patients allogreffés, mais Saltin et al (68) ont publié une étude marquante en 1966, qui

révélaient que 20 jours de repos au lit chez des jeunes hommes en bonne santé entraînaient une diminution de 27% de la consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub>peak), une diminution de 25% du volume systolique, une diminution de 7% de la masse ventriculaire gauche et une augmentation de 20% de la fréquence cardiaque au repos. Un suivi à 30 ans des sujets précédemment étudiés en 1966 a établi que 3 semaines de repos au lit à l'âge de 20 ans avaient un impact plus profond sur la VO<sub>2</sub>peak comparé à 3 décennies de vieillissement (69). Ceci est relativement important dans la mesure où la VO<sub>2</sub>peak est inversement corrélé à la survenue de maladies cardiovasculaires et à l'incidence de mortalité toutes causes confondues dans la population adulte générale (70).

La conséquence de ce déconditionnement (ou perte de fonction globale) cardiaque se traduit par un dysfonctionnement systolique et diastolique du ventricule gauche (71), un épaississement de la paroi des artères (72) et un dysfonctionnement endothélial (73).

## ii. Maladie du greffon contre l'hôte.

La maladie du greffon contre l'hôte contribue également à l'augmentation du risque de MCV, car la réponse allo-immunitaire induit un afflux de lymphocytes, de macrophages et de neutrophiles au niveau vasculaire (74). Un tel environnement inflammatoire favorise l'instabilité des plaques d'athérome, aboutissant finalement à la rupture de la plaque, la formation de thrombus et finalement l'infarctus (75). En effet, les biomarqueurs de lésions endothéliales tels que le facteur von Willebrand (vWF) sont augmentés en cas de maladie du greffon contre l'hôte chronique, suggérant qu'un mécanisme immunologique pourrait entraîner un dysfonctionnement endothélial chronique et une athérosclérose accélérée (76,77). Il a été montré que la présence d'une GVH était associée à un plus grand risque de développer une HTA, un diabète ou une dyslipidémie(47).

## iii. Les traitements immunosuppresseurs.

Le rôle des traitements immunosuppresseurs utilisés lors de la greffe, par exemple pour traiter une GVH, dans la survenue d'une MCV, reste hypothétique. Néanmoins, certaines données peuvent être extrapolées à partir de greffés d'organes solides où les médicaments immunosuppresseurs sont bien connus pour contribuer à la pathogenèse des MCV (78). Des

dyslipidémies peuvent concerner jusqu'à 80% des patients recevant une transplantation d'organe solide et de façon concomitante des traitements immunosuppresseurs.

Dans l'allogreffe le traitement immunosuppresseur comporte quasi systématiquement de la ciclosporine associée ou non, selon l'intensité du conditionnement et le type de donneur, à un second immunosuppresseur comme le méthotrexate (en cas de conditionnement myéloablatif) ou le cellcept (en cas de conditionnement d'intensité réduite). Le sérum anti lymphocytaire faisant parti du conditionnement pour certains types de greffe joue également un rôle immunosuppresseur.

La ciclosporine est l'immunosuppresseur maintenu le plus longtemps dans le temps après greffe. Il est introduit entre Jour (J) -3 et J 5 de la greffe. En l'absence de réaction du greffon contre l'hôte, sa décroissance débute classiquement entre J90 et J120 avec l'objectif d'un arrêt à 6 mois post-allogreffe en cas de greffe a conditionnement myéloablatif. Des schémas d'arrêt plus rapide sont réalisés en cas de conditionnement atténué. En cas de GvH aigue ou chronique, la ciclosporine peut être poursuivie plus longtemps ou réintroduite si elle avait été arrêtée. Ses principales toxicités sont l'HTA, l'hyperpilosité, l'insuffisance rénale, les nausées et le risque de micro-angiopathie thrombotique. Ce traitement représente la principale cause d'hypertension artérielle en post allogreffe immédiate. Les mécanismes expliquant cette HTA sont l'activation de vasoconstricteurs neuro-hormonaux, l'altération de la réactivité vasculaire, la réabsorption tubulaire rénale de sodium favorisant la surcharge volémique, l'augmentation de la production de vasoconstricteurs, la diminution de la production de prostaglandines vasodilatatrices, et la stimulation du système rénine-angiotensine (79–81). Il est également décrit la survenue de dyslipidémie sous ciclosporine via différents mécanismes tels que l'inhibition de la synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol, l'inhibition du transport du cholestérol vers les intestins, ou une altération de la clairance de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et du LDL-cholestérol.

En présence d'une GvH, la corticothérapie fait aussi partie intégrante du traitement. Les corticoïdes ont une action immunosuppresseur et sont administrés pour une durée prolongée et à dose élevée (en général 2mg/kg/jour). La corticothérapie est fortement associée à l'apparition d'une dyslipidémie, d'une hyperglycémie et d'une obésité. Elle entraîne en effet une insulino-résistance, une sécrétion hépatique accrue de VLDL et une augmentation des taux de cholestérol total et de triglycérides (82,83) . Ces effets indésirables sont en lien avec plusieurs mécanismes d'actions des corticoïdes : l'augmentation de l'activité de l'acétyl-coenzyme A carboxylase et de la synthétase des acides gras libres, de l'augmentation de la

synthèse hépatique de VLDL, une régulation négative de l'activité du récepteur des LDL, une augmentation de l'activité de la 3-hydroxy-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase et l'inhibition de la lipoprotéine lipase (49).

## **V- Facteurs de risques cardiovasculaires pré-allogreffe.**

Il n'existe quasiment pas d'études s'intéressant à l'impact des FDR CV pré allogreffe sur la survie post allogreffe.

Armenian et al ont publié une étude en 2010 (48) comparant une cohorte de patients greffés (auto et allogreffes) entre 1977 et 2006, vivants à au moins 1 an de la procédure, et ayant présenté un évènement cardiovasculaire post-greffe, à une cohorte témoin appariée sur l'âge, l'année de la greffe, le type de greffe et la durée du suivi, indemne de tout évènement cardiovasculaire post-greffe. La durée médiane entre l'allogreffe et la survenue d'un évènement CV était de 4 ans. L'impact de certains FDR CV pré-greffe a pu être démontré. En effet, la proportion de patients hypertendus ou en surpoids en pré-greffe était plus importante dans la population développant une MCV après la greffe (25,4% d'hypertendus contre 12,9%;  $p = 0,03$  ; et IMC médian à 28,5 contre 26,6  $\text{kg/m}^2$ ;  $p = 0,01$  respectivement). Il n'y avait pas de différences significatives dans la prévalence des autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, dyslipidémie, diabète) pré- greffe entre les cas et les témoins. Néanmoins, la proportion d'hommes dans la cohorte développant une MCV post greffe était plus importante par rapport à la cohorte témoin (68,3% vs 51,6%  $p = 0,03$ ). De plus, dans cette étude, la présence de deux FDR CV ou plus pré-greffe n'était pas associé à la survenue de MCV.

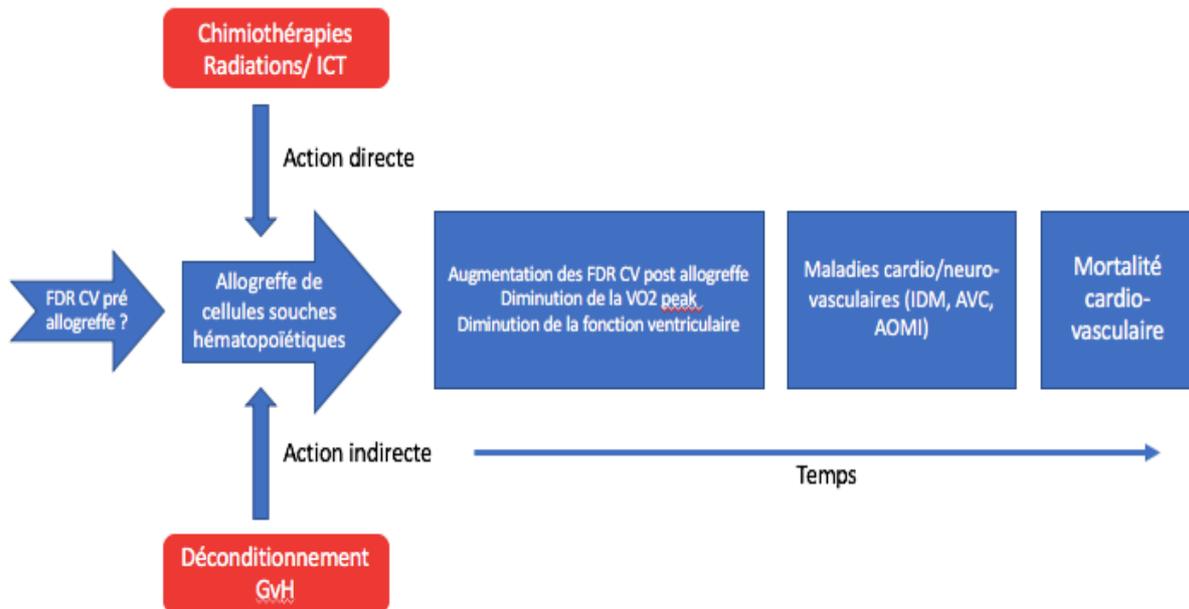
Les patients développant une MCV en post-greffe présentaient également plus de FDR CV en post-greffe : les proportions d'hypertendus (36,5% contre 18,8%;  $p < 0,01$ ), de patients avec dyslipidémie (33,3% contre 15,1%;  $p < 0,01$ ) ou un diabète (20,6% contre 10,8%;  $p = 0,05$ ) étaient significativement plus importante dans ce groupe, diminuant de fait l'impact des FDR pré-greffe. Les FDR CV pré-greffe semble d'autant plus négligeable que dans cette étude également la présence d'au moins deux sur quatre FDR CV ciblés (obésité, dyslipidémie,

hypertension et diabète) en post-greffe était associée de manière significative et indépendante à un risque accru de plus de 5 fois (OR = 5,2, p <0,01) de MCV.

Ces résultats limitant l'impact des FDR CV pré-greffe ne repose cependant que sur une seule étude qui en outre est basée sur des allogreffes réalisées il y a plus de 15 ans avec des résultats peu précis quant à la prise en compte des FDR pré ou post allogreffes dans les analyses.

Comme évoqué plus haut, l'allogreffe semble représenter un modèle de phénotype de « MCV accéléré ». En effet, au fur et à mesure que les patients progressent dans la procédure thérapeutique d'allogreffe, ils sont soumis à de multiples agressions cardiovasculaires, associées à des perturbations du mode de vie les laissant avec un risque significativement plus élevé de FDR CV, de MCV manifestes et finalement de mortalité liée aux MCV. Le schéma de la **Figure 11** illustre les différents facteurs à l'origine de cette accélération.

Figure 11 : Schéma représentatif d'un modèle multifactoriel expliquant le phénotype de « MCV accéléré » des patients allogreffés.



Pour terminer cette introduction, il faut rappeler que chaque patient ayant un projet d'allogreffe bénéficie actuellement d'un bilan systématique pré-greffe, composé :

- Sur le plan fonctionnel : d'une échographie trans-thoracique et d'un électrocardiogramme (ECG) pour évaluation de la fonction cardiaque, d'une radiographie pulmonaire face et profil et d'épreuves fonctionnelles respiratoires pour évaluation de la fonction respiratoire.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consultation cardiologique dédiée pré-allogreffe ni d'avis cardiologique systématique pour confirmer la faisabilité sur un plan cardiaque de l'allogreffe.

- Sur le plan biologique : d'un bilan réalisé non à jeun : bilan lipidique complet, dosages hormonaux (TSH, T3, T4, testostérone pour les hommes, FSH, LH, œstradiol et BHCG pour les femmes), ferritine, glycémie, CRP, dosage pondéral des immunoglobulines, électrophorèse des protéines sériques, dosage des sous populations lymphocytaires T, B et NK, bilan sérologique infectieux ainsi qu'un bilan standard (NFS-Plaquettes-ionogramme-urée-créatinine-phosphore-magnésium-bilan hépatique-LDH-TP-TCA-fibrinogène)

- Sur le plan clinique : d'une évaluation du risque de la procédure par établissement du Score de Sorrow (84). Ce score prend en compte les comorbidités des patients présentes avant greffe. Près d'un tiers des points (8 pts /29) est attribué à des comorbidités cardio-neurovasculaires (*Tableau 2*). Le score de Sorrow prédit la mortalité à 2 ans post allogreffe, en dehors des rechutes, après ajustement sur l'âge, le risque de la pathologie initiale et le type de conditionnement. Ce score permet de classer les patients en 3 groupes de risque :

- Faible (0 pts) avec une mortalité à 2 ans non liée à la rechute de 14%

- Intermédiaire (1-2 pts) avec une mortalité à 2 ans non liée à la rechute de 21 %

- Élevé ( $\geq 3$  pts) avec une mortalité à 2 ans non liée à la rechute de 41 %

Tableau 2 : Détails des comorbidités prises en considération et poids respectifs dans le calcul du score de SORROR.

<b>Comorbidité</b>	<b>Points</b>	<b>Comorbidité</b>	<b>Points</b>
Arythmie	1	Rhumatologique	2
Cardiaque	1	Ulcère gastroduodéal	2
Maladie inflammatoire intestinale	1	Rénale, modérée ou sévère	2
Diabète	1	Pulmonaire, modérée	2
Maladie neuro-vasculaire	1	Tumeur solide antérieure	3
Trouble psychiatrique	1	Cardiopathie valvulaire	3
Hépatique, légère	1	Pulmonaire sévère	3
Obésité	1	Hépatique, modérée ou sévère	3
Infection	1		

Actuellement donc, l'impact des FDR CV pré-greffe n'a pas été étudié précisément chez les patients allogreffés alors qu'ils pourraient participer à la genèse du phénotype de « MCV accélérée » dans la population allogreffée. Ils pourraient de plus participer au risque de la procédure. Mais comme mentionné plus haut, aucune donnée fiable dans la littérature n'est disponible.

Le but de notre étude est de préciser l'impact des FDR CV pré-greffe sur le devenir des patients allogreffés à partir d'une cohorte de patients greffés dans la dernière décennie au CHU de Nantes.

# LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'impact des facteurs de risques cardiovasculaire pré-allogreffe sur la survie et la survenue d'évènements cardio-vasculaires post-allogreffe.

Ainsi nous avons réalisé une étude rétrospective, mono-centrique, incluant l'ensemble des patients adultes ( $\geq 18$  ans) allogreffés entre janvier 2011 et décembre 2013 au CHU de Nantes, quelle que soit l'indication d'allogreffe.

Les objectifs secondaires étaient :

- De rechercher l'impact des FDR CV pré-allogreffe sur la survenue d'une GvH aigue ou chronique.
- De rechercher d'autres facteurs/marqueurs cliniques et biologiques influençant significativement la survenue d'évènements cardio-vasculaires en post-allogreffe.

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Population étudiée.**

Notre travail est une étude rétrospective, mono-centrique ayant inclus consécutivement 194 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH pour une hémopathie maligne au CHU de Nantes entre janvier 2011 et décembre 2013.

Cette période a été choisie afin d'avoir un suivi des patients suffisamment important pour identifier des évènements cardiovasculaires tardifs. Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de 18 ans ou plus et avaient bénéficié d'au moins une allogreffe de CSH durant la période considérée.

Aucune sélection n'a été faite sur l'indication initiale d'allogreffe ni sur le statut du patient au moment de son allogreffe (réponse complète, partielle ou réfractaire) ni sur la source du greffon (moelle, cellules souches périphériques ou cordons).

Les dossiers médicaux informatiques ont été la principale source de données pour le recueil de cette étude.

## **II. Données pré-allogreffe.**

Les informations recueillies en pré-allogreffe ont été les suivantes :

- Tout antécédent ou évènement cardio-neuro vasculaire survenus avant l'allogreffe (ie : AVC, IDM, ACFA, myo-péricardite, embolie pulmonaire ...)
- La présence de facteurs de risques cardiovasculaires modifiables et non modifiables présents au moment de l'allogreffe : l'âge, le sexe, l'HTA, un antécédent de dyslipidémie, un antécédent de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, un IMC > 25, un diabète et un antécédent CV familial du premier degré.

D'autres informations ont également été recueillies :

- Les antécédents personnels de maladie inflammatoire et/ou auto-immune.

- Des données biologiques : bilan lipidique pré-allogreffe (cholestérolémie, triglycéridémie, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, glycémie, ferritine, acide urique, albumine, paramètres hormonaux intéressant l'axe gonadotrope et thyroïdien.)
- Des données fonctionnelles : échographie trans-thoracique pré-allogreffe et fraction d'éjection ventriculaire gauche.

### **III. Données post-allogreffe.**

Certaines données ont été recueillies à 3 mois, un an et à plus d'un an de l'allogreffe :

- Apparition de facteurs de risques cardiovasculaires
- Survenue d'un évènement cardio-neuro-vasculaire
- Recueil de l'évolution des paramètres biologiques sus-cités
- Résultats des échographies trans-thoraciques de surveillance

La survenue d'autres évènements sur l'ensemble de la période de suivi ont été également notifiés tels que :

- GvH aigue ou chronique
- Rechute ou progression de la maladie (date)
- Décès (date + cause)

### **IV. Définition des facteurs de risques et antécédents cardiovasculaires.**

L'étude n'incluait que des FDR CV reconnus et validés présents au moment du diagnostic de l'hémopathie ou apparus entre le diagnostic et l'allogreffe. Les patients qui ont développés des FDR CV transitoires, définis comme résolu avant l'allogreffe, ont été considérés comme n'ayant pas de FDR CV. Les FDR CV devaient être présents au moment de l'allogreffe pour être pris en compte.

Les facteurs de risques cardio-vasculaires considérés étaient :

- Le sexe et l'âge au moment de l'allogreffe. On retenait comme patient à risque les femmes de plus de 60 ans et les hommes de plus de 50 ans.
- L'hypertension artérielle traitée ou non, définie pour les personnes de 18 ans et plus par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHG et /ou une tension artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHG. L'HTA était retenue comme FDR si rapportée dans les antécédents ou si le patient était sous traitement au moment de la greffe ou si constatation d'une HTA juste avant la greffe (bilan pré-greffe).
- Le diabète de type 1 ou de type 2, traité ou non, défini par une glycémie à jeun  $> 1,26$ g/L à 2 reprises ou une glycémie  $> 2$ g/L à n'importe quel moment de la journée. Le diabète était retenu comme FDR si rapporté dans les antécédents ou si patient bénéficiant de règles hygiéno-diététiques ou d'un traitement au moment de la greffe, ou constatation d'un diabète au moment de la greffe (bilan pré-greffe).
- Un antécédent de dyslipidémie, traitée ou non, définie par des triglycérides  $> 1,5$ g/L, un cholestérol total  $> 2$ G/L, un LDL-cholestérol  $> 1,6$ g/L ou un HDL cholestérol  $< 0,40$ g/L. Une dyslipidémie était retenue comme FDR si rapporté dans les antécédents ou si patient bénéficiant de règles hygiéno-diététiques ou d'un traitement au moment de la greffe, ou constatation d'une dyslipidémie au moment de la greffe (bilan pré-greffe).
- Un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans. Lorsque l'année de sevrage n'était pas connue, le tabagisme était considéré comme sevré. Cette donnée a été recueillie sur la base des antécédents et du mode de vie des patients au diagnostic.
- Un indice de masse corporelle (IMC)  $> 25$ . L'IMC était, calculé sur la base du poids et de la taille au moment du conditionnement, et défini selon la formule  $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m)}$ . Le surpoids était défini par des valeurs  $> 25$  et  $< 30$ , l'obésité entre  $> 30$  et  $< 40$  et l'obésité morbide pour des valeurs  $> 40$ .
- Les antécédents familiaux étaient rapportés chez un nombre très insuffisant de patients pour pouvoir exploiter cette donnée.

On retenait l'antécédent cardio-neuro vasculaire si celui était survenu avant l'allogreffe, touchant les vaisseaux périphériques, le cœur ou l'encéphale, et quelle que soit sa nature : ischémique, valvulaire, rythmique, conducteur, inflammatoire ou congénitale,

périphérique quel que soit l'âge de survenu et qu'il existe ou non un retentissement sur la fonction cardiaque.

## **V. Définition de la survenue d'un évènement cardio-neuro-vasculaire en post allogreffe.**

Il était définie comme un évènement cardio-neuro vasculaire apparaissant dans les suites immédiates (< 3 mois) ou tardives de l'allogreffe (> 3 mois). Tout évènement cardiologique était considéré quelle que soit l'étiologie : ischémique, valvulaire, rythmique, conducteur, inflammatoire, ainsi que la constatation d'une dégradation de la fonction d'éjection ventriculaire gauche, la survenue d'un évènement vasculaire périphérique en particulier l'apparition d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, ou la survenue d'un évènement neurologique d'origines ischémique ou hémorragique (post-HTA).

L'apparition de facteurs de risques cardio-vasculaires post-greffe, sans être retenu comme évènement cardio-neuro-vasculaire, ont également été enregistrés. Ils étaient définis par la nécessité d'introduire des thérapeutiques à visée anti hypertensive (pour l'HTA) ou hypolipémiante/ hypocholestérolémiante (pour la dyslipidémie) ou hypoglycémiant (pour le diabète), ou l'apparition sur les bilans lipidiques de surveillance d'anomalies telles que celles sus-citées, à savoir: des triglycérides > 1,5g/L, un cholestérol total > 2g/L, un LDL-cholestérol > 1,6g/L et un HDL cholestérol < 0,40g/L, ou par un changement de catégorie de poids selon l'IMC ( apparition d'un surpoids ou d'une obésité ).

## **VI. Statistiques.**

Nous avons étudié les données principales suivantes : la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP), l'incidence globale de rechute et décès.

Les durées de survies ont été mesurées depuis le J0 de l'allogreffe et le jour du décès et/ou du dernier point de suivi pour la SG. La SSP était définie par le temps entre le J0 de l'allogreffe

et la rechute ou la progression de la maladie, censurée à la date de décès ou à la date de perte de vue du patient en l'absence de rechute ou de progression. La rechute était définie par tout évènement en lien avec la réapparition de l'hémopathie.

Les SG et SSP ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Lors de ces analyses de survies, les variables d'intérêt pouvant influencer les survies (ex : type de conditionnement (myéloablatif vs intensité réduite vs séquentiel), niveau de réponse obtenue avant l'allogreffe) ont été comparées par un modèle semi-paramétrique de Cox, qu'elles soient de natures catégorielles ou continues.

Notre principal objectif était de déterminer si la présence de facteurs de risques cardio-vasculaires (CV) ou d'antécédents CV pré-greffe avait un impact sur les survies ou sur la survenue d'évènements cardiovasculaires en post-allogreffe.

Les FDR CV considérés pour cette analyse étaient ceux considérés au paragraphe IV de Matériel et Méthodes : âge, sexe, HTA, tabagisme, diabète, dyslipidémie, IMC et la présence d'antécédents cardio-vasculaires avant l'allogreffe. De même, les évènements CV considérés pour l'étude statistique étaient ceux décrits au paragraphe V précédent.

Le décès lié à la maladie ou les rechutes des patients ont été considérés comme des évènements compétitifs de la survenue d'évènements cardiovasculaires. L'incidence cumulative de la survenue des évènements CV ou la survenue de l'évènement rechute/décès a été analysée par un test de Fine & Gray. Pour des raisons de lisibilité les intervalles de confiance ont été omis et seule le Hazard Ratio (HR) et une p-value sont rapportés dans le texte.

L'analyse uni-variée a aussi étudié l'impact des FDR CV pré-greffe sur la survenue d'une GVH aigue ou chronique en post-greffe.

L'ensemble des analyses a été conduit avec le logiciel R 3.6 et avec les packages survival, cmprsk et survminer. Le Dr Benoit Tessoulin du CHU de Nantes a réalisé les analyses statistiques en juillet/aout 2019.

# RESULTATS

## I. Caractéristiques générales des patients et Survies.

### i. Caractéristiques

La population était constituée d'une majorité d'hommes (61%). L'âge médian des patients était de 56 ans au moment de l'allogreffe (écart : 21 à 70 ans). 112 patients ont été allogreffés pour une pathologie myéloïde et 81 patients pour une pathologie lymphoïde. Quarante-cinq patients avaient déjà été greffés auparavant (antécédent d'autogreffe : n=38, antécédent d'allogreffe : n= 9, deux des patients avaient un antécédent d'autogreffe et d'allogreffe). Soixante pourcents des patients étaient en rémission complète au moment de l'allogreffe dont 68% (n=79) en première rémission complète. Trente-cinq patients étaient en rémission partielle, une large majorité (85%) pour une pathologie lymphoïde et quarante-trois patients avaient une maladie active (stable : n =2, réfractaire : n=30 ou jamais traités avant l'allogreffe : n=11). L'ensemble de ces caractéristiques sont décrites dans le **Tableau n°3**.

### ii. Survies et facteurs influençant les survies sans considérer les FDR CV

Le suivi médian de notre population était de 76,1 mois (6.3 ans) La survie globale à 6 ans était de 47,7% (intervalle 41-55%, **Figure 12A**). La survie sans progression à 6 ans était de 40,8 % (intervalle 34-48%, **Figure 12B**).

Les survies n'étaient pas influencées par le type de la pathologie, myéloïde versus lymphoïde (SG : HR 1,24 (p=0,3) ; SSP : HR 1,2(p=0,29)).

Tableau 3 : Caractéristiques générales de la population.

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>N= 194 (%)</b>
Sexe	H :119 (61%) / F : 75 (39%)
Age médian à l'allogreffe	56 (21-70)
Type de pathologies	
- Myéloïde	112 (58%)
Leucémie aiguë myéloïde	78
Myélodysplasie (MDS)	18
Myélofibrose (SMP)	10
Leucémie myéloïde chronique	2
Leucémie myélomonocytaire chronique	3
Syndrome MDS/SMP inclassable	1
- Lymphoïde	81 (41,5%)
Leucémie aiguë lymphoblastique	21
Leucémie à cellules dendritiques plasmocytoides	2
Lymphome	52
Lymphome B diffus à grandes cellules	10
Maladie de Hodgkin	4
Maladie de Waldenstrom	2
Lymphome à cellules du manteau	7
Lymphome folliculaire	2
Lymphome T périphérique NOS	7
Lymphome T angio-immunoblastique	4
Lymphome T anaplasique	3
Lymphome de Burkitt	1
Lymphome lymphoblastique	2
Lymphome de bas grade autres	1
Leucémie pro-lymphocytaire T	2
Leucémie lymphoïde chronique	7
Myélome multiple	6
- Aplasie médullaire	1 (0,5%)
Statut du patient avant la greffe	
- Rémission complète (RC)	116 (60%)

- Rémission partielle (RP)	35 (18%)
- Maladie active	43 (22%)
Présence d'une greffe antérieure	45 (23,2%)
- Antécédent d'autogreffe	38
- Antécédent d'allogreffe	9
Type de greffe	
- Géno-identique	68 (35%)
- Phéno-identique	77 (40%)
- Mismatch (9/10 <sup>ème</sup> )	17 (9%)
- Haplo-identique	4 (2%)
- Sang de cordons	28 (14 %)
Sources de greffon	
- Cellules souches périphériques	150 (77,5%)
- Moelle osseuse	16 (8%)
- Sang de cordons	28 (14,5%)
Conditionnement	
- Intensité réduite	130 (67%)
- Myéloablatif	41 (21%)
- Séquentiel	23 (12%)

Les patients qui présentaient un statut de maladie active avant l'allogreffe avaient une SG et une SSP significativement inférieure comme le montre les courbes des **Figures 13A et 13B**. En effet, en considérant le statut RC comme le statut de référence, l'HR pour les patients en maladie active était de 2,4 pour la SG ( $p < 0,0001$ ) et de 2,5 pour la SSP ( $p = 0,00003$ ). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de survies entre les patients en réponse partielle (majoritairement des patients lymphomes) et ceux en réponse complète. En toute logique, les patients recevant un conditionnement séquentiel avaient également une SG et une SSP significativement inférieure comme le montre les courbes des **Figures 14A et 14B**. En considérant le conditionnement MAC comme le statut de référence, l'HR pour les patients recevant un séquentiel était de 3.39 pour la SG ( $p < 0,0001$ ) et de 3.3 pour la SSP ( $p < 0,0001$ ). Ces résultats sont concordants puisque les patients recevant un séquentiel sont ceux greffés en maladie active. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de différence de survies entre les patients recevant un MAC ou RIC dans cette étude.

Figure 12 : A) Survie globale de la population, B) Survie sans progression de la population.

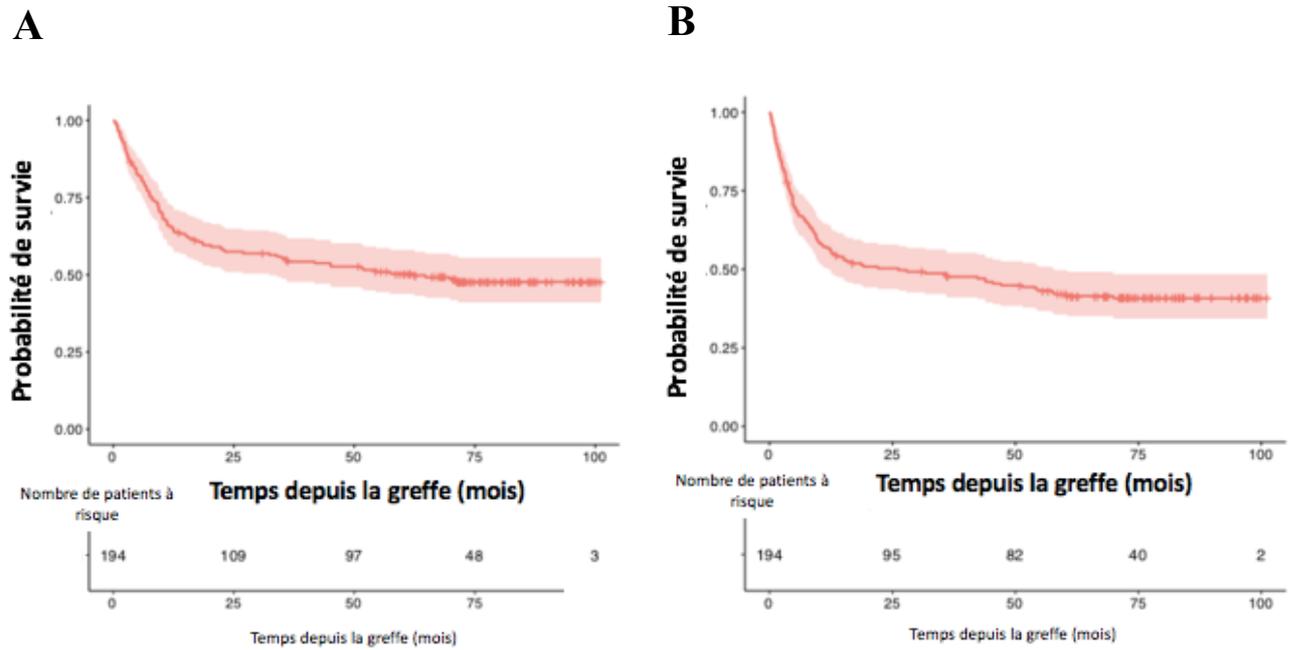


Figure 13: A) Survie globale selon le statut de la maladie avant l'allogreffe B) Survie sans progression selon le statut de la maladie avant l'allogreffe (RC : réponse complète, RP: réponse partielle, MA: maladie active).

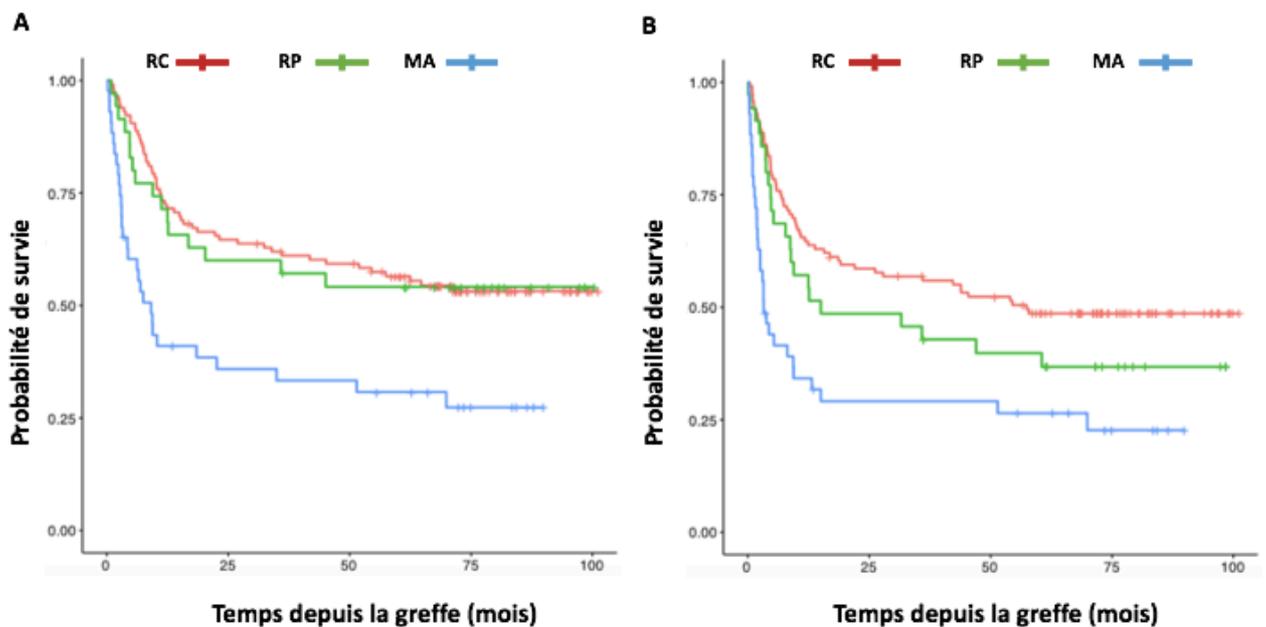
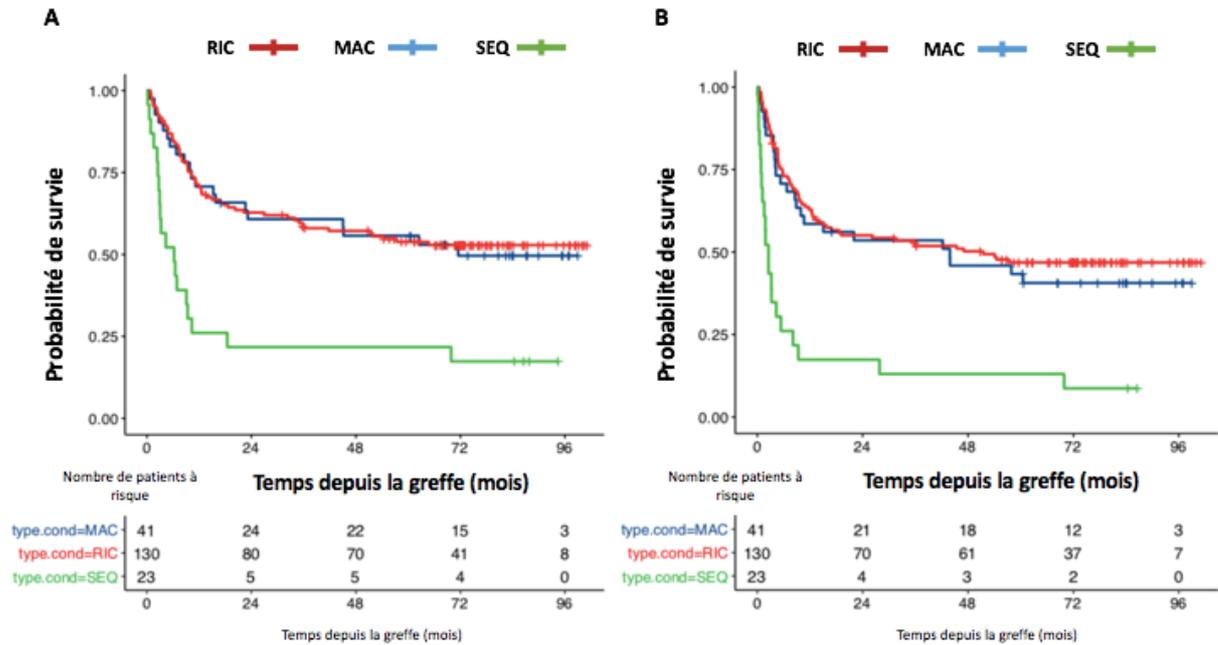


Figure 14: A) Survie globale selon le type de conditionnement de l'allogreffe B) Survie sans progression selon le type de conditionnement de l'allogreffe. (RIC : conditionnement d'intensité réduite, MAC: conditionnement myéloablatif, SEQ : conditionnement séquentiel).



## II. Caractéristiques cardio-vasculaires pré-allogreffe de la population.

Les hommes de plus de 50 ans représentaient 39% de la population et les femmes de plus de 60 ans 13%. Il existait un antécédent d'hypertension artérielle chez 14% des patients, 2/3 de ces patients ayant un traitement antihypertenseur au moment du diagnostic de l'hémopathie. Un antécédent de diabète était retrouvé chez 7 patients (4%). Un antécédent de dyslipidémie était retrouvé chez 23 patients (12%) dont la moitié (52%) avec un traitement hypolipémiant. Le bilan pré-allogreffe (réalisé non à jeun) comprenant un bilan lipidique complet retrouvait par contre une hyper-cholestérolémie (>2g/L) chez 95 patients, une hypertriglycémie (>1,5g/L) chez 98 patients, un HDL-cholestérol <0,4g/L chez 67 patients et une augmentation du LDL-cholestérol (> 1,6g/L) chez 29 patients. Cinquante et un patients présentaient un tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans et 83 avaient un IMC > 25. Devant le manque de données sur la présence ou non d'un antécédent familial cardio-

vasculaire de premier degré, ce paramètre n'a pas pu être pris en compte. Le dosage de la glycémie lors du bilan pré-allogreffe n'était pas fait systématiquement à jeun et n'était retrouvé >2 g/L que chez 2 patients de la cohorte.

Trente-huit patients (20%) ont présenté avant l'allogreffe un ou plusieurs évènements cardio-neuro vasculaires (54 évènements) comprenant une majorité de troubles cardiaques rythmiques (fibrillation auriculaire, flutter) et des évènements ischémiques.

La totalité des patients pour lesquels on a pu retrouver les résultats (93% de la cohorte) avaient une FEVG > 50 % constatée au bilan pré-greffe. Sachant qu'une FEVG < 50 % excluait quasi systématiquement les patients de la procédure d'allogreffe, on peut supputer que les 7% de patients restants avaient aussi une FEVG >50%.

Une ferritine > 1000 microg/L) et une albumine < 30g/L étaient retrouvées chez 57% et 16% des patients de la cohorte, respectivement.

Le score de Sorror n'était pas disponible dans la majorité des dossiers mais il faut rappeler que sur la période considérée il n'était pas encore un élément pris en compte systématiquement pour la procédure d'allogreffe. Seuls 31 patients (16%) ne présentaient aucun facteur de risque cardiovasculaire ni aucun antécédent cardio-neuro-vasculaire en pré-allogreffe.

Le descriptif des paramètres cardio-vasculaires de notre population, en pré- allogreffe, est rapporté dans le *Tableau n°4*.

Tableau 4: Caractéristiques des paramètres cardiovasculaires pré-allogreffe de la population.

Caractéristiques des patients	N= 194 (%)
Facteurs de risque cardiovasculaire (CV)	
- Age	
Hommes $\geq$ 50 ans	75 (39%)
Femmes $\geq$ 60 ans	26 (13%)
- HTA	27(14%)
- Diabète	7 (4%)
- Dyslipidémie	
Antécédent	23 (12%)
Cholestérol > 2g/L	95 (49%)

Triglycérides > 1,5 g /L	98 (51%)
HDL < 0,4g /L	67 (35%)
LDL > 1,6 g /L	28 (14%)
- Tabagisme actif ou arrêt depuis < 3 ans	51 (26%)
- IMC	
> 25(surpoids)	67 (35%)
> 30 (obésité)	16 (8%)
- ATCD familial CV au 1 er degré	NC
Antécédents cardio-neuro-vasculaires:	38 (20%)
<u>Cardiologique :</u>	
- Troubles rythmiques	9
- Troubles conductifs	1
- Troubles valvulaires	1
- Troubles ischémiques	7
- Troubles inflammatoire/ infectieux	6
- Troubles congénitaux	4
- Cardiomyopathie	5
- Autre	1
<u>Neurologique</u>	
- Ischémique	5
<u>Périphérique</u>	
- Veineux	7
- Artérielle	4
<u>Embolie pulmonaire :</u>	4
FEVG > 50 %	181 (93%)
FEVG NC	13 (7%)
Ferritine (microg/L)	
- < 300	30 (15%)
- 300- 1000	46 (24%)
- $\geq$ 1000	111 (57%)
- NC	7 (4%)
Acide urique > normale	16(8%)

Albumine	
- $\geq 35$	107 (55%)
- 30-34,9 g/L	57 (29%)
- $< 30$ g/L	30(16%)

*Abréviations : IMC: indice de masse corporelle; HDL: High Density Lipoproteins; LDL : Low Density Lipoproteins; HTA: hypertension artérielle; FEVG: fonction d'éjection ventriculaire gauche; NC: non connu; ATCDs: antécédents.*

### **III. Impact des FDR CV et des antécédents cardio-vasculaires pré- allogreffes .**

#### *A. Impact sur les survies : Analyses uni-variées pour la SG et la SSP.*

Considéré individuellement, aucun FDR CV n'a été retrouvé comme influençant la SG ou la SSP dans cette étude en analyse uni-variée. Les Hazard Ratio sont détaillés dans le **Tableau n°5**.

Il existait paradoxalement une tendance non significative à une meilleur survie sans progression chez les patients fumeurs et une tendance non significative à une moins bonne survie globale pour les patients avec un HDL cholestérol bas  $< 0,4g/l$ .

Tableau 5 : Analyse uni-variée de l'impact de chaque FDR CV sur la SG et la SSP.

FDR CV pré-greffe	Survie globale (SG)		Survie sans progression (SSP)	
	HR	P value	HR	P value
Homme/Femme	1,15	0,48	1,04	0,85
H>50 ans et F> 60 ans	1,03	0,9	0,87	0,46
HTA	0,82	0,52	0,7	0,2
Dyslipidémie	0,76	0,39	0,76	0,35
Cholestérol $>2g/L$	1,14	0,5	0,12	0,53
Triglycéride $>1,5g/L$	1,1	0,73	1,1	0,62
HDL $<0,4g/L$	1,43	0,09	0,31	0,12
LDL $> 1,6g/L$	1,1	0,72	1,1	0,7
IMC $>25$	1,1	0,6	1,14	0,5
IMC $>30$	1,1	0,7	0,98	0,95
Tabac	0,69	1,13	0,68	0,09
Diabète	0,7	0,53	0,57	0,33
ATCDS CV	0,92	0,65	0,76	0,36

*Abréviations: H : Hazard ratio ; H: homme ; F: femme ; ATCDs : antécédents.*

## *B. Impact sur la survenue d'un évènement CV post-greffe et sur la survenue d'une rechute ou un décès : Analyse du risque compétitif.*

### *i. Évènements CV survenus après la greffe.*

Aucun patient de notre étude n'est décédé d'une cause cardio-vasculaire isolée. Un patient est décédé dans un contexte de sepsis associé à une cardiomyopathie septique à 4 ans et demi de l'allogreffe.

Les évènements cardiovasculaires survenus en post allogreffe sont détaillés dans le **Tableau n°6**. Un total de 43 patients a présenté un évènement cardiovasculaire en post allogreffe, 15 dans l'année suivant l'allogreffe (correspondant à un total de 18 évènements) et 28 au-delà de la première année (correspondant à un total de 37 évènements). Un seul patient a présenté un évènement CV avant et après 1 an post-greffe. Le délai médian de survenue d'un évènement cardiovasculaire était de 27 mois après l'allogreffe. L'incidence cumulée à 3 ans d'un évènement cardio-neuro vasculaire (sans prendre en compte l'apparition de facteurs de risques cardiovasculaires) était de 15,7 %.

Tableau 6 : Répartition des évènements cardio-neuro-vasculaires en fonction de leur type et de leur délai de survenue en post-greffe.

<b>Évènement CV survenant</b>	<b>Entre JO et 1 an post allo n=18</b>	<b>Après 1 an post allo n=37</b>
Trouble du rythme	7	6
Trouble ischémique	3	9
Œdème Aigu du Poumon	4	4
Embolie Pulmonaire	1	3
Péricardite/tamponnade	3	1
Cardiomyopathie	0	1
Trouble Valvulaire	0	1
Accident Ischémique transitoire ou Accident Vasculaire Cérébral	0	4
Atteinte artérielle périphérique	0	8

ii. Impact des FDR CV pré-greffe sur les événements CV post-greffe.

L'incidence cumulative de survenue d'un événement CV post-greffe est reportée sur la **Figure 15**. Elle est d'environ 20% à 6 ans. La présence d'un ATCDs de dyslipidémie pré-greffe semble favoriser la survenue d'un événement cardio-neuro-vasculaire en post-greffe ( $p=0,05$ ) (**Figure 16**).

L'incidence cumulée des événements cardiovasculaires chez les patients sans ATCD cardiovasculaire pré-greffe était de 5.8 % à 1 an, 8.4% à 2 ans, 12.4 % à 4 ans, et 15.6 % à 6 ans. Chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires pré-greffe, l'incidence cumulée était respectivement de 7.9%, 15.8%, 21.4% et 33.5% à 1, 2, 4 et 6 ans. De manière attendue, la présence d'un antécédent cardio-neuro-vasculaire pré-greffe est significativement associé à la survenue d'un événement cardio neuro vasculaire en post allogreffe ( $p=0.004$ ) (**Figure 17**).

Aucun autre FDR CV n'a été retrouvé influençant la survenue d'un événement CV post-greffe, y compris en prenant en compte l'analyse du bilan lipidique paramètre par paramètre.

iii. Impact des FDR CV pré-greffe sur la survenue d'une rechute ou décès en post-greffe.

L'incidence cumulative de survenue d'une rechute ou d'un décès en post-greffe est reportée sur la **Figure 15**. Elle est d'environ 55% à 6 ans. La présence d'un ATCDs de dyslipidémie n'est pas retrouvée comme plus haut comme facteur augmentant l'incidence de rechute/décès (**Figure 16**). Cependant, le fait d'avoir un HDL-cholestérol  $< 0,4$  g/L lors du bilan pré-allogreffe est retrouvé associé à un risque de rechute/décès plus important de manière significative ( $p=0.04$ ) en analyse uni-variée (**Figure 18**). De même, l'âge (variable continue) était également significativement associé à un risque compétitif de décès ou de progression plus important ( $p=0,02$ , courbe non montrée).

Les patients avec ou sans antécédents CV pré-greffe ont montré la même incidence de rechute/décès dans cette étude (**Figure 17**). Aucun autre FDR CV ne semble augmenter l'incidence de rechute/décès post-allogreffe.

Figure 15 : Risque compétitif de la survenue de l'évènement « décès/rechute » et de l'évènement « cardio-neuro-vasculaire » en post allogreffe de CSH.

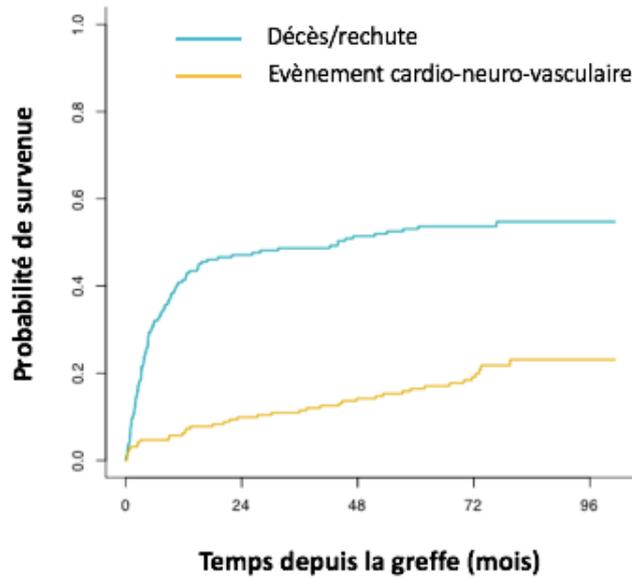


Figure 16 : Risque compétitif de la survenue de l'évènement « décès/rechute » et de l'évènement « cardio/neuro-vasculaire » en post allogreffe de CSH selon la présence ou l'absence d'un antécédent de dyslipidémie avant l'allogreffe. (ATCD : antécédent)

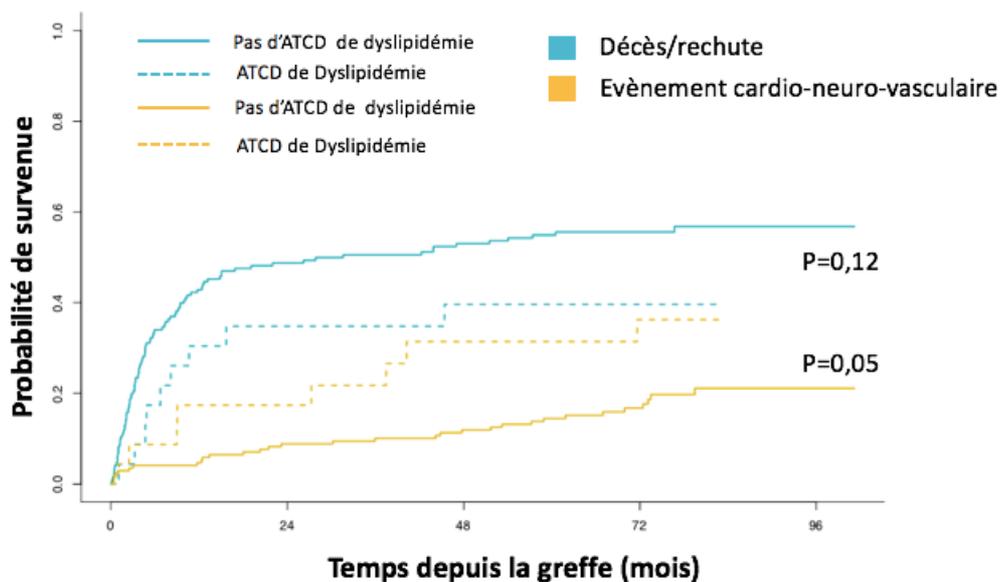


Figure 17 : Risque compétitif de la survenue de l'évènement « décès/rechute » et de l'évènement « cardio-neuro-vasculaire » en post allogreffe de CSH selon la présence ou l'absence d'un antécédent cardio-neuro-vasculaire.

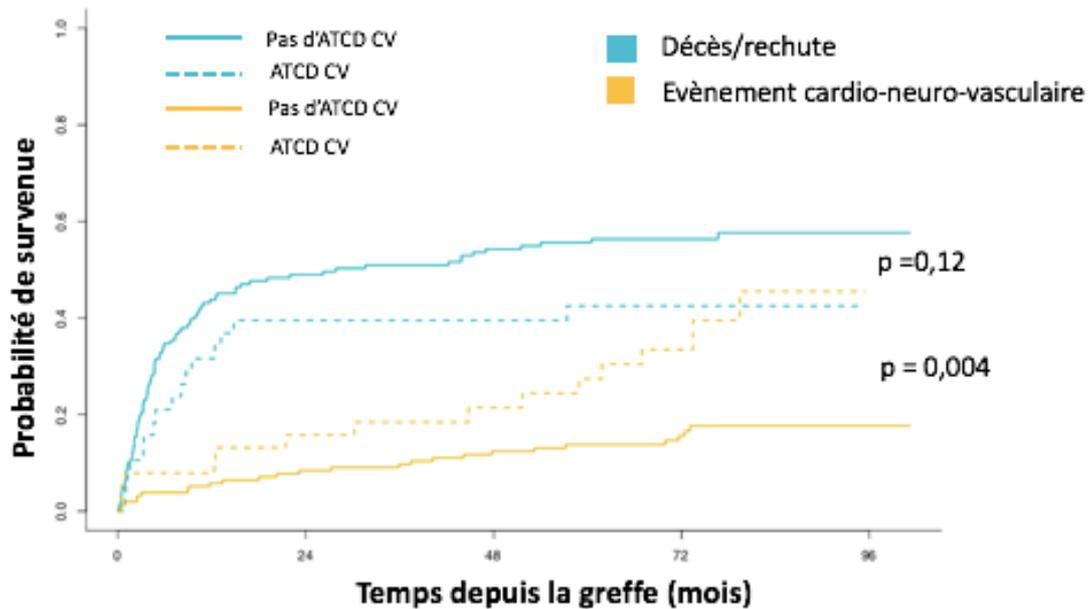
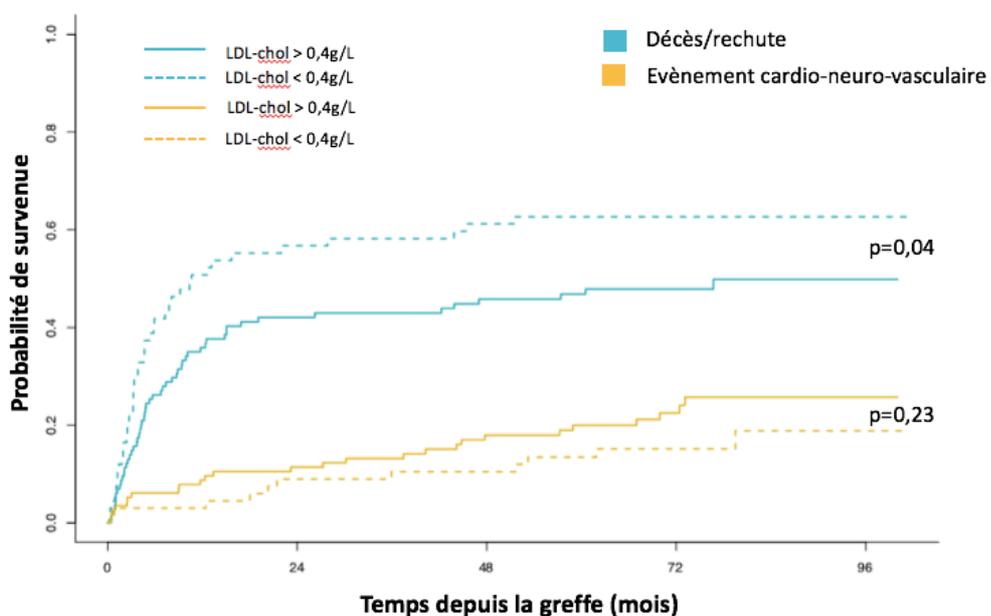


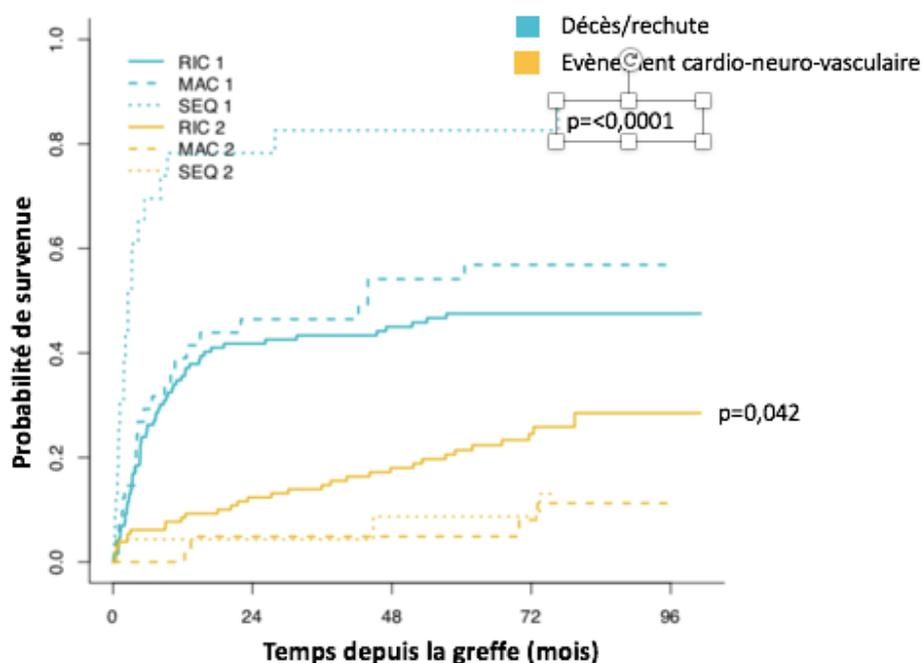
Figure 18 : Risque compétitif de la survenue de l'évènement « décès/rechute » et de l'évènement « cardio-neuro-vasculaire » en post allogreffe de CSH selon le taux du HDL cholestérol (seuil 0,4g/L).



iv. Influence des facteurs liés à la greffe sur la survenue d'un évènement CV post-greffe ou sur la survenue d'une rechute ou d'un décès.

Les patients recevant un conditionnement d'intensité réduite présentaient un risque compétitif d'évènements cardiovasculaires plus important après greffe comparés aux patients recevant un conditionnement séquentiel ou myéloablatif ( $p = 0,04$ ), comme le montre la **Figure 19**. Le niveau de réponse obtenue avant l'allogreffe (rémission complète vs rémission partielle et maladie active) n'influçait pas la survenue d'évènements cardio-vasculaires en post allogreffe ( $p$ =non significatif).

Figure 19: Risque compétitif de la survenue de l'évènement « décès/rechute » et de l'évènement « cardio-neuro-vasculaire » en post allogreffe de CSH selon le type de conditionnement pré-allogreffe.



*C. Impact sur la survenue d'une GVH aigue ou chronique.*

L'incidence cumulée à 3 mois de la survenue d'une GVH aigue était de 50 % pour l'ensemble de la cohorte. Les patients avec tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans sont associés à une incidence significativement plus importante de GVH aigue (37% vs 18%,  $p=0,03$ ). Aucun

autres facteurs, que ce soit les FDR cardio-vasculaires, les antécédents de maladies cardio-neuro-vasculaires, ou certains paramètres biologiques témoin d'un certain niveau d'inflammation ou de dénutrition, n'a été retrouvé comme augmentant l'incidence de GVH aigue dans cette étude.

Concernant la GVH chronique, l'incidence cumulée de la GVH chronique était de 44% pour l'ensemble de la cohorte. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée avec la présence d'un des facteurs de risques cardiovasculaires avant l'allogreffe, bien qu'il existe une tendance pour plus de GVH chronique chez les patients avec tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans ( $p=0,07$ ).

#### *D. Comparaison des deux cohortes sans et avec FDR CV et ATCDS CV pré-greffe*

Aucune différence n'a été constatée entre les groupes sans ( $n=31$ ) et avec ( $n=163$ ) FDR CV et antécédents CV pré-greffe en termes de SG, SSP, incidence de rechute/décès ou de survenue d'évènements CV post greffe

#### *E. Autres résultats*

Nous avons également étudié l'apparition de FDR CV en post-greffe. Nous avons observé l'apparition d'un diabète chez 6% des patients, d'une hypertension artérielle chez 15% des patients, d'une dyslipidémie chez 14 % des patients et d'un surpoids ou d'une obésité chez 6% des patients.

Les patients présentant un diabète en post-allogreffe (présent avant greffe ou apparaissant après greffe) montre une incidence plus importante d'évènements cardio-neuro-vasculaires en post allogreffe (OR=5; IC95%. [1,44-23,8]  $p=0,005$ ). Cette association n'a pas été retrouvée pour des patients présentant une HTA, une dyslipidémie ou un surpoids/ obésité en post-greffe.

## DISCUSSION

L'allogreffe est une immunothérapie de plus en plus utilisée dans la prise en charge des hémopathies malignes (85). Le nombre d'allogreffe est passé de 4751 à 17155 par an entre 1997 et 2017 en Europe. Cette thérapie a connu de nombreuses avancées ces dernières décennies (utilisation des conditionnements à intensité réduite et recours à des donneurs alternatifs) permettant à un plus grand nombre de patients et à des patients plus âgés de bénéficier de ce traitement. Ces avancées ainsi que l'amélioration des soins de supports et une meilleure prise en charge des complications post allogreffes (GVH et infections principalement), ont permis d'améliorer significativement la survie des patients, favorisant l'apparition de complications plus tardives (86). Parmi celles-ci, les maladies cardiovasculaires sont de plus en plus reconnues comme une cause importante de morbidité et de mortalité post-allogreffe (87). L'incidence augmentée de FDR CV comme l'hypertension, le diabète ou la dyslipidémie chez les patients allogreffés semble prédisposer également à la survenue de maladies cardiovasculaires plus graves (43). Plusieurs études ont confirmé l'impact de ces FDR CV sur le risque de survenue d'évènements cardio/neuro-vasculaires importants comme les IDM, les AVC ou les cardiomyopathie en post-greffe tout en favorisant une surmortalité cardiaque (47,50,88). La plupart de ces FDR CV sont pris en compte en post-greffe et les études s'intéressant à l'impact des FDR CV pré-allogreffe sur la survie et la survenue d'évènements cardiovasculaires en post allogreffe sont en fait inexistantes.

Nous avons ainsi mené une étude rétrospective, mono-centrique, portant sur 194 patients allogreffés de façon consécutive au CHU de Nantes entre janvier 2011 et décembre 2013 de façon à étudier l'impact de la présence des FDR CV présents avant l'allogreffe sur la survie et la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Cette étude permet d'abord de faire un état des lieux sur l'ensemble des procédures d'allogreffe réalisées au CHU de Nantes sur 3 années consécutives. Confirmant les données épidémiologiques disponibles via l'agence de la biomédecine (ABM) (87) et l'EBMT et sa base de données ProMISe (83,88), il est constaté un nombre croissant d'allogreffes réalisées sur les 3 années concernées, un âge médian à la date d'allogreffe supérieur à 50 ans, l'utilisation majoritaire de conditionnement d'intensité réduite (67%) et de greffons de type CSP (79%). Concernant les indications d'allogreffe, il est constaté un pourcentage d'allogreffe réalisée pour lymphomes non hodgkiniens plus importants (28%) sur Nantes par

rapport aux données de l'EBMT. Cependant le pourcentage de patients allogreffés pour une pathologie lymphoïde en général (41,5%) était concordant avec les données globales françaises de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Par ailleurs, toutes pathologies confondues et type de greffe confondus, la survie globale et la survie sans progression de notre population étaient comparables aux données de 2017 du rapport médical et scientifique de l'ABM (30).

Concernant notre objectif principal, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence dans notre population un lien entre la présence d'un facteur de risque cardiovasculaire avant l'allogreffe et la survie globale et la survie sans progression. Le fait d'avoir un HDL-cholestérol  $< 0,4$  g/L lors du bilan pré-allogreffe a été retrouvé associé à un risque de rechute/décès plus important de manière significative ( $p=0.04$ ). L'existence d'un ATCDS de dyslipidémie ( $p=0.05$ ) ou d'évènement cardio-vasculaire pré-greffe ( $p=0.004$ ) étaient les deux facteurs associés avec un risque plus grand de développer un évènement cardio-vasculaire post-greffe. Au vu des résultats négatifs pour les survies en analyse uni-variée, nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée.

Les prévalences des différents FDR CV pré-greffe étudiés dans notre étude étaient globalement superposables à celles retrouvées dans la population française lors d'une étude nationale nutrition-santé (ENNS) épidémiologique transversale réalisée en 2006-2007 (89)(90). Le tabagisme était un peu en deçà de la prévalence moyenne en France dans notre étude mais la différence la plus importante portait sur les ATCDS de dyslipidémies pré-greffe dont la prévalence était très faible (12%) par rapport à celle décrite dans l'étude ENNS ( $> 30\%$ ). Considérant une population d'allogreffés, l'étude d'Armenian et al (48) retrouvait en pré-allogreffe une incidence des ATDCS de dyslipidémie proche de la nôtre (9,5% et 6,5% pour les cas et les contrôles respectivement). Cette faible incidence retrouvée dans notre étude et celle d'Armenian s'explique sûrement par la nature rétrospective des travaux, en sachant aussi que la recherche systématique d'un ATCDS lipidique est souvent non réalisée au diagnostic d'une hémopathie maligne ou cette information est omise tout simplement par le patient. Un autre biais de notre étude est que les bilans sanguins pré-allogreffe ont été réalisés non à jeun ce qui peut évidemment avoir un retentissement sur les résultats de la glycémie et le bilan lipidique.

Peu d'études se sont déjà intéressées à l'impact des FDR CV pré-allogreffe. Aucune ne s'est intéressée en particulier à leur impact sur la survie des patients. Notre étude est ainsi la première à montrer l'absence d'impact des FDR CV pré-greffe sur la survie des patients

allogreffés et ce avec un suivi médian conséquent de plus de 6 ans. Les études disponibles dans la littérature se sont plutôt intéressées à l'impact des FDR CV sur l'apparition d'un évènement CV post-greffe.

La première par Armenian et al (48), déjà citée, a comparé l'incidence des FDR CV pré-greffe chez des patients allogreffés ayant présenté ou non une MCV en post allogreffe. Les patients ayant présenté une MCV post-greffe étaient significativement associés à l'existence d'un IMC élevé et d'une HTA pré-greffe. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour la dyslipidémie ou le diabète. De plus le fait d'avoir 2 ou plus FDR CV pré-greffe n'entraînait pas de risque supplémentaire d'avoir un évènement CV post-greffe. Nous n'avons pas non plus retrouvé d'impact d'une combinaison de plusieurs FDR CV (1 vs >1, <=2 vs >2, <= 3 vs >3, <= 4 vs >4) sur la survenue d'une MCV post-greffe (données non montrées). La deuxième étude, celle de Leger en 2016 (91), a retrouvé qu'une hypertension artérielle pré-allogreffe était associée à la survenue d'une cardiomyopathie précoce (dans les un an suivant la greffe) (OR=4,4) alors que l'apparition d'un diabète ou d'une HTA post-greffe étaient associés à la survenue d'un évènement CV post-greffe également. Il faut aussi citer deux études qui ont rapporté qu'une diminution de la FEVG < 55% avant l'allogreffe était associée à un risque plus important de complications cardiaques post allogreffe de façon significative (92,93).

Les résultats de ces études sont néanmoins à relativiser car si le nombre de patients était important, il s'agissait de greffes très anciennes ne reflétant absolument plus la prise en charge actuelle des patients allogreffés ces dernières années en termes de conditionnement, donneur, et de soins de support. Notre étude prenant en compte des greffes donc plus récentes retrouve quant-à-elle 2 facteurs pré-greffe associés avec la survenue d'une MCV post-greffe : l'existence d'un ATCDS de dyslipidémie ou d'un ATCDS cardio-vasculaire. Ceci pose la question bien évidemment d'une surveillance et d'une prise en charge adaptées pour ce sous-groupe de patients. Le caractère non modifiable des antécédents CV pré-greffe rend d'ailleurs plus difficile les paramètres à considérer pour cette prise en charge. Néanmoins, l'association d'un HDL-cholestérol < 0,4 g/L avec un risque plus important de rechute/décès, suggère de porter probablement une attention toute particulière au bilan lipidique du patient avant greffe et à un contrôle régulier de ce bilan en post-greffe avec intervention thérapeutique préventive ou curative précoce si l'on détecte une dyslipidémie.

La surveillance régulière des patients allogreffés et la prévention des MCV restent donc un enjeu déterminant pour cette population, d'autant que leur survie a été considérablement améliorée ces dernières années et qu'un comportement « vertueux » ne semble pas être

forcément la règle après greffe. En effet, dans l'étude publiée en 2011 par Bishop et al (94), les patients allogreffés n'avaient pas une meilleure hygiène de vie en termes de consommation tabagique ou alcoolique ou d'exercice physique comparés à une population contrôlée appariée indemne de tout cancer. De plus, on sait qu'une obésité, une dyslipidémie, un diabète ou une inactivité physique post-greffe sont associés à un risque d'ischémie cardiaque (95).

Les recommandations actuelles en termes de surveillance et de prévention pour les survivants à long terme d'une allogreffe ou autogreffe, organe par organe, émanent de groupes coopérateurs, principalement le CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplantation) et l'EBMT (European group for Blood and Marrow Transplantation) (42,50). Elles restent discutables dans la mesure où elles reposent sur des études rétrospectives prenant acte des complications survenant en post-greffe et non sur des études de validation de prévention ou de stratégies de dépistage précoce. Aussi, elles peuvent parfois apparaître comme insuffisantes au regard des antécédents du patient, en particulier en cas d'évènement cardiaque connu où l'évaluation simple de la FEVG et de l'ECG ne permettra pas la détection précoce d'une évolution défavorable de la cardiopathie (85).

Actuellement, il est recommandé de suivre tout au long de la vie les patients allogreffés. Le dépistage et la prévention du risque cardio-vasculaire chez les survivants adultes d'allogreffe de CSH consistent à réaliser chez tous les receveurs :

- Une évaluation clinique de routine annuelle des facteurs de risque cardiovasculaires complétée par un électrocardiogramme de repos, une évaluation de la fonction cardiaque par échographie cardiaque, un bilan lipidique à jeun (incluant HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides) et une glycémie à jeun.
- Une éducation du patient en prodiguant des conseils permettant une bonne hygiène de vie (exercice régulier, surveillance du poids, arrêt du tabac, conseil alimentaire).
- Un traitement précoce des facteurs de risque cardiovasculaires comme le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie.

Des recommandations plus spécifiques, publiées en 2017 par De Filipp et al, émanant d'une collaboration CIBMTR/EBMT, existent également pour des patients à haut risque de MCV post-greffe. (96)

En pratique, actuellement à Nantes, avant l'allogreffe, une échocardiographie trans-thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont réalisées en pré-allogreffe, le tout associée à une évaluation du score de Sorrow, un bilan biologique et sérologique complet incluant une glycémie et un bilan lipidique (mais non systématiquement réalisé à jeun). Un

électrocardiogramme (ECG) est réalisé le premier jour d'hospitalisation du patient avant de débiter son conditionnement. En post-allogreffe, une échographie trans-thoracique, des EFR et un bilan lipidique sont réalisés à 6 mois puis annuellement jusqu'à 5 ans post-greffe. Il n'y a pas d'ECG réalisé de façon systématique en post-greffe. En outre, les patients bénéficient systématiquement à 1 an d'une consultation pneumologique afin d'évaluer différents paramètres respiratoires sur le plan fonctionnel et l'éventuel intérêt d'une rééducation ou réhabilitation cardio-respiratoire. Il n'y a pas par contre de consultation de cardiologie réalisée en systématique. Notre étude va dans le sens d'un suivi plus rapproché et plus soutenu des FDR CV, en particulier en cas d'ATCDS de dyslipidémie ou d'évènement CV pré-greffe. Une réflexion sur un changement de pratique pourrait s'envisager après discussion au sein de la SFGM-TC par exemple.

De façon intéressante, nous montrons également que les conditionnements RIC sont associés à un risque plus important de développer une MCV après greffe. Ces conditionnements sont réservés à des patients âgés avec comorbidités, ce qui explique probablement cette incidence plus élevée d'évènement CV post-greffe chez les patients recevant un RIC. Une autre donnée de notre étude est l'association entre GVH aigue et chronique et tabagisme actif ou non sevré depuis moins de 3 ans. Il n'y a pas d'explication claire à une telle association mais ceci pose l'intérêt d'un sevrage précoce pré-greffe ou post-greffe avec consultation adaptée.

Notre étude comporte bien sûr de nombreux biais : caractère mono-centrique et rétrospectif, nombre limité de patients comparativement aux études s'étant intéressées à cette thématique (35,36,86), suivi de moins de 10 ans, absence de prise en compte de facteurs confondants tels que la radiothérapie thoracique (41), l'irradiation corporelle totale (63) et la dose cumulée d'exposition aux anthracyclines (95) car données non disponibles pour la plupart. Compte-tenu de ces biais, nos données demandent à être validées prospectivement mais on peut probablement conclure au fait que la présence d'un ou de ces facteurs ne doit pas remettre en cause la procédure d'allogreffe elle-même, d'autant plus que le bilan pré-greffe aujourd'hui est exhaustif et permet au final de sélectionner des patients que l'on considère éligible.

# BIBLIOGRAPHIE

1. OMS-maladies cardiovasculaires. (17 mai 2017). Consulté sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Ministère des solidarités et de la santé. Maladies cardiovasculaires. (14 mai 2019) Consulté sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>
3. Santé publique France. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladies cardiovasculaires et évolutions temporelles, France. (5/07/2019). Consulté sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/disparites-regionales-de-la-mortalite-prematuree-par-maladies-cardiovasculaires-et-evolutions-temporelles-france>
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 ; 24(11):987-1003.
5. MaladiesCardioVasculaires. Consulté sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/MaladiesCardioVasculaires.pdf>
6. Fédération française de cardiologie (2014). États généraux vers un plan cœur. Consulté sur : [https://www.fedecardio.org/risque-chez-la-femme-jeune/livre\\_blanc\\_0.pdf](https://www.fedecardio.org/risque-chez-la-femme-jeune/livre_blanc_0.pdf)
7. OMS, Bureau régional de l'Europe. Rapport sur la santé en Europe 2015. Disponible sur:[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/284752/EHR\\_High\\_FR\\_WEB.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/284752/EHR_High_FR_WEB.pdf?ua=1)
8. Benjamin Emelia J., Virani Salim S., Callaway Clifton W., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018 ;137(12):e67-492.
9. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet Lond Engl.* 2014 ;383(9921):999-1008.
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971 ;285(26):1441-6.
11. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al . The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996 ;275(20):1557-62.
12. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
13. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14.
14. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
15. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
16. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28(10):973-7.
17. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):840-4.
18. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
19. Haute Autorité de Santé. (27/02/2013) Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1497591/fr/methodes-d-evaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1497591/fr/methodes-d-evaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global)

20. Les facteurs de risque d'après les recommandations HAS et AFSSAPS. (oct 2009) Consulté sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4992/document/risque-cardiovasculaire-facteurs\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4992/document/risque-cardiovasculaire-facteurs_assurance-maladie.pdf)
21. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1):1-23.
22. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis.* 1967;20(7):511-24.
23. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38(1):46-51.
24. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113(6):791-8.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Brotons C, et al. Main messages for primary care from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Gen Pract.* 2018;24(1):51-6.
26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
27. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310-5.
28. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J.* 1956;2(4993):626-7.
29. Abstracts of Papers Presented before the Radiation Research Society Rochester, New York, May 13-15, 1957. *Radiat Res.* 1957;7(3):298-329.
30. Rothberg H, Blair EB, Gomez AC et al. Observations on chimpanzees after whole-body radiation and homologous bone marrow treatment. *Blood.* 1959; 14:1302-1321
31. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491-6.
32. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *The Lancet.* 1968;292(7583):1366-9.
33. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977 ;49(4):511-33.
34. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current use and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2017;23(9):1417-21.
35. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017. Consulter sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>
36. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2950-9.
37. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 354(17):1813-26.
38. Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1999;341(1):14-21.
39. Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2007;110(10):3784-92.
40. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2230-9.
41. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, et al. Life Expectancy in Patients Surviving

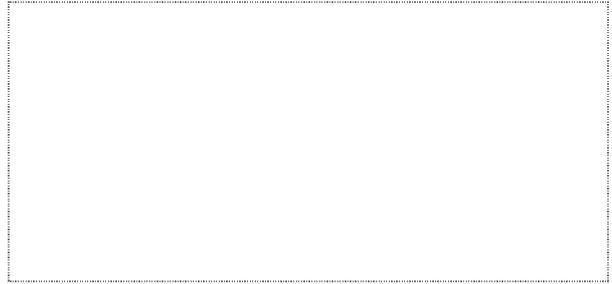
- More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2010; 28(6):1011-6.
42. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110(9):3463-71.
  43. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med.* 2011; 155(1):21-32.
  44. 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):1765-72.
  45. Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(5):619-25.
  46. Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2008 ;142(1):11-26.
  47. Armenian SH, Sun C-L, Vase T, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood.* 2012;120(23):4505-12.
  48. Armenian SH, Sun C-L, Mills G, et al. Predictors of Late Cardiovascular Complications in Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2010;16(8):1138-44.
  49. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood.* 2010; 116(8):1197-204.
  50. Chow EJ, Wong K, Lee SJ, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):794-800.
  51. Blaser BW, Kim HT, Alyea EP, et al. Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):575-83.
  52. Tichelli A, Passweg J, Wójcik D, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2008;93(8):1203-10.
  53. Armenian SH, Yang D, Teh JB, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv.* 2018;2(14):1756-64.
  54. Majhail NS, Douglas Rizzo J, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):1-30.
  55. Nishimoto M, Nakamae H, Koh H, et al. Risk factors affecting cardiac left-ventricular hypertrophy and systolic and diastolic function in the chronic phase of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):581-6.
  56. Kim Y, Ma A-G, Kitta K, et al. Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Mol Pharmacol.* 2003;63(2):368-77.
  57. De Angelis A, Piegari E, Cappetta D, et al. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation.* 2010;121(2):276-92.
  58. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity Associated With High-Dose Cyclophosphamide Therapy. *Arch Intern Med.* 1981;141(6):758-63.
  59. Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, et al. Mechanisms of Fatal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention. *PLOS ONE.* 2015;10(6):e0131394.

60. Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*. 2001;97(3):631-7.
61. Ritchie D, Seymour J, Roberts A, Szer J, Grigg A. Acute left ventricular failure following melphalan and fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(1):101-3.
62. Teinturier C, Tournade MF, Caillat-Zucman S, et al. Diabetes mellitus after abdominal radiation therapy. *Lancet Lond Engl*. 1995;346(8975):633-4.
63. 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):1002-10.
64. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4):983-98.
65. Baker JE, Fish BL, Su J, et al. 10 Gy total body irradiation increases risk of coronary sclerosis, degeneration of heart structure and function in a rat model. *Int J Radiat Biol*. 2009;85(12):1089-100.
66. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, et al. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1227-36.
67. Lee C-L, Moding EJ, Cuneo KC, et al. p53 functions in endothelial cells to prevent radiation-induced myocardial injury in mice. *Sci Signal*. 2012;5(234):ra52.
68. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):VIII-78.
69. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise. *Circulation*. 2001;104(12):1350-7.
70. Jones LW, Watson D, Herndon JE, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(20):4825-32.
71. Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: « cardiovascular deconditioning » or hypovolemia? *Circulation*. 2001; 103(14):1851-7.
72. van Duijnhoven NTL, Green DJ, Felsenberg D, et al. Impact of bed rest on conduit artery remodeling: effect of exercise countermeasures. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2010 ;56(2):240-6.
73. Demiot C, Dignat-George F, Fortrat J-O, et al. WISE 2005: chronic bed rest impairs microcirculatory endothelium in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(5):H3159-3164.
74. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1573-84.
75. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
76. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(12):1530-8.
77. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as « novel » target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):139-48.
78. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2002;2(9):807-18.
79. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac

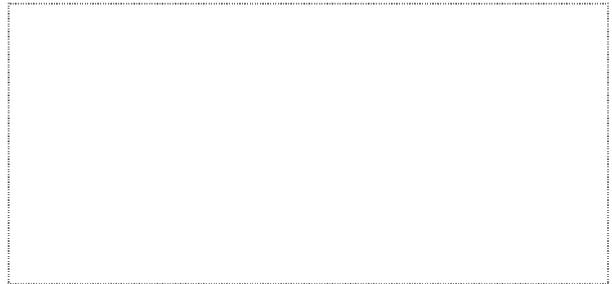
- transplantation. Task Force 5: Complications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(1):41-54.
80. Blum A, Aravot D. Heart transplantation—An update. *Clin Cardiol*. 1996;19(12):930-8.
  81. Ventura HO, Mehra MR, Stapleton DD, Smart FW. Cyclosporine-induced hypertension in cardiac transplantation. *Med Clin North Am*. 1997;81(6):1347-57.
  82. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW, et al. The role of multiple pharmaco-therapy in the pathogenesis of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 1981;15(6):309-13.
  83. Hemmer MC, Wierer M, Schachtrup K, et al. E47 modulates hepatic glucocorticoid action. *Nat Commun*. 2019;10(1):306.
  84. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 1 2005;106(8):2912-9.
  85. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2019;1-11.
  86. Sun C-L, Kersey JH, Francisco L, et al. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1073-80.
  87. Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2014;120(4):469-79.
  88. Chow EJ, Baker KS, Lee SJ, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(3):191-8.
  89. De Peretti C, Perel C, Chin F. Cholesterol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007. *Informations biologiques*. 2014. Consulté sur: [https://www.revuebibiologiemedicale.fr/images/Infos\\_bio/319\\_INFOS\\_BIO\\_3\\_CHOLESTEROL.pdf](https://www.revuebibiologiemedicale.fr/images/Infos_bio/319_INFOS_BIO_3_CHOLESTEROL.pdf)
  90. Étude nationale nutrition santé ENNS 2006 Consulté sur: <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000748.pdf>
  91. Leger KJ, Cushing-Haugen K, Hansen JA, et al. Clinical and genetic determinants of cardiomyopathy risk among hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):1094-101.
  92. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Set al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994;12(5):998-1004.
  93. Fujimaki K, Maruta A, Yoshida M, et al. Severe cardiac toxicity in hematological stem cell transplantation: predictive value of reduced left ventricular ejection fraction. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(3):307-10.
  94. Bishop MM, Lee SJ, Beaumont JL, et al. The Preventive Health Behaviors of Long-Term Survivors Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Matched Controls. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):207.
  95. Armenian SH, Sun C-L, Shannon T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118(23):6023-9.
  96. 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):173-82.

94. Armenian SH, Sun C-L, Shannon T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118(23):6023-9.

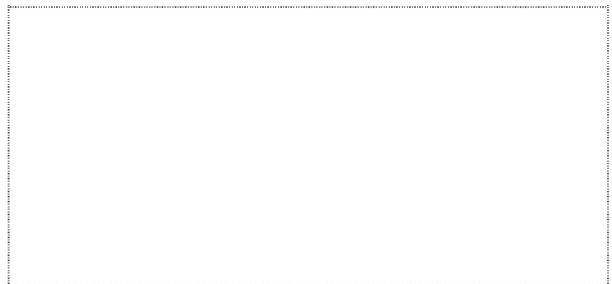
**Vu, le Président du Jury,**



**Vu, le Directeur de Thèse,**



**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de thèse :**

Impact des facteurs de risque cardiovasculaire pré-allogreffe sur la survie et la survenue d'évènements cardio-vasculaires chez des patients adultes allogreffés:  
à partir d'une étude rétrospective de 194 Cas.

---

**RESUME**

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, portant sur 194 patients adultes allogreffés de façon consécutive au CHU de Nantes entre janvier 2011 et décembre 2013 de façon à étudier l'impact des facteurs de risque cardio-vasculaire (FDR CV) présents avant l'allogreffe sur la survie et la survenue d'évènements cardiovasculaires en post-greffe. Concernant notre objectif principal, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence dans notre population un lien entre la présence d'un FDR CV avant l'allogreffe et la survie globale et la survie sans progression. Le fait d'avoir un HDL-cholestérol  $< 0,4$  g/L lors du bilan pré-allogreffe a été retrouvé associé à un risque de rechute/décès plus important de manière significative ( $p=0.04$ ). L'existence d'un antécédent de dyslipidémie ( $p=0.05$ ) ou d'évènement cardio-vasculaire pré-greffe ( $p=0.004$ ) étaient les deux facteurs associés avec un risque plus grand de développer un évènement cardio-vasculaire post-greffe. Ces résultats demandent à être validés prospectivement pour envisager une prise en charge adéquate, à la fois préventive et curative, des maladies cardio-vasculaires chez les patients allogreffés, qui, du fait d'une amélioration régulière de la survie à long terme, sont confrontés à une incidence croissante d'évènements secondaires dont cardio-vasculaires.

---

Mots-clés : Facteurs de risque cardiovasculaire, évènements cardio/neuro-vasculaires, allogreffe, risque compétitif