



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

DOUBLE
171012

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 1



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Renaud TICHIT

le 5 janvier 2004

SURCHARGES EN FER CHEZ LES PATIENTS AYANT BENEFICIE DE GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES

Examineurs de la thèse

M. P. BORDIGONI

M. P. LEDERLIN

M. J.P. BRONOWICKI

Mme L. MAINARD

Mme I. AIMONE-GASTIN

Professeur

Professeur

Professeur

Docteur en Médecine

Docteur en Médecine

Président

Juge

Juge

Juge

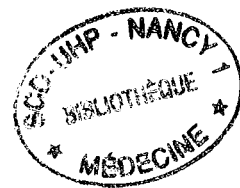
Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229196 3



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Renaud TICHIT

le 5 janvier 2004

SURCHARGES EN FER CHEZ LES PATIENTS AYANT BENEFICIE DE GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES

Examineurs de la thèse

M. P. BORDIGONI	Professeur	Président
M. P. LEDERLIN	Professeur	Juge
M. J.P. BRONOWICKI	Professeur	Juge
Mme L. MAINARD	Docteur en Médecine	Juge
Mme I. AIMONE-GASTIN	Docteur en Médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

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

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

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

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

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

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

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

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

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

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

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

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

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

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

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

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

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

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

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

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

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des</i>
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	<i>Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>

SERMENT

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

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

Nous avons beaucoup apprécié votre enseignement, votre disponibilité, votre présence auprès des patients, pendant les deux semestres effectués dans le service d'Oncologie et d'Hématologie Pédiatrique dont un effectué dans le secteur de transplantation médullaire.

Vous nous avez confié ce sujet pour lequel vous aviez déjà beaucoup travaillé.
Vous nous faites l'honneur de présider notre thèse et nous vous en remercions sincèrement.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde admiration et de notre haute estime.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur P. LEDERLIN
Professeur de Médecine Interne

Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble, mais nous nous sommes croisés lors de journées de formation.
Vous avez accepté de juger ce travail et nous vous en remercions.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur J.P. BRONOWICKI
Professeur d' Hépato-Gastro-Entérologie

Nous n'avons pas eu l'occasion de nous rencontrer et pourtant vous avez immédiatement accepté de juger ce travail.
Nous vous remercions pour votre enthousiasme.

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

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur L. MAINARD
Docteur en Médecine

Vous avez déjà beaucoup réfléchi sur le sujet et vous y avez apporté le regard du radiologue.

Vous nous avez apporté toutes vos connaissances sur la partie concernant l'imagerie.
Sans votre implication, cette thèse ne serait pas complète.

Veillez trouver ici notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur I. AIMONE-GASTIN
Docteur en Médecine

Vous nous avez apporté votre connaissance en biochimie.
Vous nous avez exprimé votre soutien et permis d'améliorer le recueil des données.
Nous espérons que le résultat de ce travail vous aura intéressé.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A mes parents,
Phares qui me guident,
Tout au long de mon chemin.

A ma sœur Anne,
A la complicité
De nos jeux d'enfants.

A ma grand-mère,
Si triste de notre départ,
Bien loin de la Seine.

A mes grands-parents,
A leurs souvenirs,
Dans la maison de Varreddes.

A nos amis d'ici,
Qui nous ont accueillis
A notre ancrage à Nancy.

A nos amis de Normandie
Qui continuent d'accepter
Ces fantômes pour amis.

A ma femme Nathalie,
Pour toutes nos différences,
Comme un Havre de paix.

*Et entendre ton rire
Comme on entend la mer
S'arrêter, repartir
En arrière.*

A ma fille Anaïs,
Pour tout le bonheur, présent et à venir,
Que tu distribues de bon cœur.

*Et entendre ton rire
Qui lézarde les murs
Qui sait surtout guérir
Mes blessures.*

A mon fils Alexandre,
Nouveau bout'chou,
Tout frais, tout rose.

*Et entendre ton rire
S'envoler aussi haut
Que s'envolent les cris
Des oiseaux.*

A mes petits patients,
Frères d'armes de tous les jours,
Qu'ils gardent courage.

*Te raconter enfin
Qu'il faut aimer la vie
Et l'aimer même si
Le temps est assassin
Et emporte avec lui
Les rires des enfants. **

** Mistral Gagnant, Renaud Séchan*



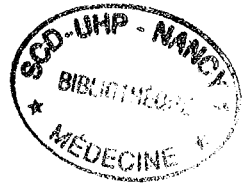
TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	18
I. OBJECTIFS DE L' ETUDE	21
II. MATERIELS ET METHODES	22
A. Patients	22
B. Caractéristiques de la population étudiée	23
1. Caractéristiques prégreffes	23
2. Caractéristiques postgreffes	27
C. Recueil de données de référence	30
1. Méthodes d'évaluation de la surcharge en fer	30
2. Les transfusions sanguines	34
3. Périodes de référence	35
4. Données calculées pour l'analyse statistique	35
D. Tests statistiques	39
1. Tests paramétriques	39
2. Méthode de Kaplan-Meier et test du log rank	41
3. Modèle de Cox	42
III.RESULTATS	43
A. Corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer	43
B. Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe	44
C. Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer avant la greffe	44
1. Le sexe	44
2. L'âge	45
3. Le nombre de transfusions avant la greffe	46
4. Le diagnostic	47
5. Le type de greffe envisagé	50
6. Les greffes à haut risque ou à bas risque	50
7. Le statut de la maladie au moment de la greffe	51
8. Les hépatites A, B ou C	52
9. Les mutations de la protéine HFE	52
10. Le délai entre le diagnostic et la greffe	52
D. Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer après la greffe	53
1. Le sexe	54
2. L'âge	57
3. Le nombre de transfusions	61
4. L'incompatibilité ABO	64
5. Le diagnostic	68
6. Le type de greffe	74
7. Les greffes à haut ou bas risque	77



8.	Le statut de la maladie avant greffe	80
9.	L'existence d'une surcharge importante avant la greffe	82
10.	Les hépatites	83
11.	La microangiopathie thrombotique	84
12.	Les autres facteurs potentiels	87
E.	Analyse multivariée (modèle de Cox)	90
F.	L'efficacité des traitements proposés	91
IV.	DISCUSSIONS	94
A.	Corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer	94
B.	Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe	98
C.	Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer avant la greffe	99
1.	L'âge	99
2.	Le nombre de transfusions	101
3.	Le diagnostic	105
4.	Le facteur de risque prégreffe	109
5.	Les hépatites A, B ou C	110
6.	Les mutations de la protéine HFE	112
D.	Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer après la greffe	114
1.	Le sexe	115
2.	L'âge	119
3.	Le nombre de transfusions	120
4.	L'incompatibilité ABO	122
5.	Le diagnostic	127
6.	Le type de greffe	130
7.	Les greffes à haut risque ou bas risque	131
8.	Le statut de la maladie avant la greffe	132
9.	L'existence d'une surcharge importante avant la greffe	133
10.	Les hépatites	134
11.	La microangiopathie thrombotique	137
12.	Les autres facteurs potentiels	138
E.	Quelles thérapeutiques proposer ?	139
1.	Quand traiter ?	139
2.	Qui traiter ?	141
3.	Quels traitements utiliser ?	145
4.	Propositions thérapeutiques	159
V.	CONCLUSION	163
VI.	BIBLIOGRAPHIE	165
VII.	ANNEXES	175

INTRODUCTION



L'amélioration de la prise en charge des patients bénéficiant de transplantations de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet d'obtenir des guérisons ainsi que des survies de plus en plus prolongées. La transplantation était initialement réservée aux hémopathies malignes, principalement aux leucémies aiguës. Mais, peu à peu, les indications de greffes se sont élargies, incluant les déficits immunitaires, de nombreux cancers, et des pathologies non malignes comme l'aplasie médullaire, les hémoglobinopathies, certaines maladies métaboliques, voire certaines maladies congénitales comme la leucodystrophie métachromatique ou l'ostéopétrose.

Avec l'allongement du temps de survie sont apparues des complications précoces et tardives, transitoires et/ou chroniques. Les complications principales de la greffe à long terme peuvent être des cataractes, des alopecies, des ostéonécroses aseptiques des os, des exostoses, des néoplasies secondaires, des hypoacousies, des troubles de la fonction respiratoire (syndromes restrictifs, obstructifs ou des troubles de la diffusion), des atteintes cardiaques, des troubles de la croissance chez les enfants, des hypothyroïdies, ou des hypogonadismes (CLEMENT Laurence 2000). Actuellement, on cherche à mieux les connaître pour les prévenir ou en diminuer les effets afin de diminuer la morbidité après la greffe.

Les surcharges en fer font partie de ces complications. On constate que la majorité des patients greffés présente une surcharge ferrique dans l'année qui suit la greffe et qu'environ la moitié de ces patients la conserve après plus de cinq ans. Or, cette surcharge ferrique peut être très délétère. Elle provoque une atteinte hépatique et

des autres organes par formation de radicaux libres et peroxydation des lipides des membranes. Elle a même été incriminée comme facteur favorisant certaines infections comme les mucormycoses (MAERTENS J. 1999), les infections à *Yersinia enterocolitica* (BLEI F. 1993) ou *Listeria monocytogenes* (LEE AC. 1995), ou encore à *Pseudomonas sp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Auréus* ou *Vibrio vulnificus* (BONKOVSKY HL. 1997).

Ces effets délétères sont bien connus dans l'hémochromatose génétique (ou hémochromatose primaire) où la surcharge en fer peut provoquer des complications sévères à long terme avec des arthropathies, des diabètes insulino-dépendants, des myocardiopathies, des hypogonadismes, des cirrhoses hépatiques, et même parfois des hépatocarcinomes (GALLATI S. 2002; YOUNG N S. 2002).

Les surcharges en fer secondaires, liées notamment aux transfusions sanguines répétées, sont aussi responsables de complications sévères. Le meilleur modèle des surcharges secondaires est la thalassémie majeure qui a été particulièrement bien étudiée. L'accumulation du fer provoque une atteinte progressive du cœur, du foie et des glandes endocrines. Environ dix ans après le début du programme de transfusions, nécessaire pour maintenir un taux d'hémoglobine compatible avec une qualité de vie correcte, si aucun traitement chélateur du fer n'a été administré, les premiers symptômes cardiaques apparaissent. Il s'agit de cardiomyopathies, qui peuvent provoquer à terme le décès du patient.

L'autre complication majeure est l'atteinte hépatique, qui évolue parfois rapidement vers la cirrhose dans la première décennie de la vie et qui peut aussi causer le décès du patient.

Les autres complications possibles sont un hypogonadisme chez environ 50 % des patients qui n'ont pas reçu de traitement chélateur du fer, un diabète insulino-dépendant chez 5 % des adultes, une atteinte des glandes thyroïdiennes, parathyroïdiennes et du pancréas exocrine. Des arthropathies sont aussi notées.

Les traitements chélateurs du fer ont apporté une grande amélioration de la qualité de vie et un allongement du temps de survie de ces patients, permettant notamment d'éviter les décès précoces liés à l'atteinte cardiaque (EID Nada 2000; KUSHNER J P. 2001).

Parallèlement aux progrès effectués en transplantation médullaire, les connaissances sur le métabolisme du fer ont fait dernièrement de grands progrès avec la découverte en 1996 des principales mutations de la protéine HFE, impliquée dans les hémochromatoses génétiques, ainsi qu'avec la découverte en 2001, par une équipe française, d'une hormone, l'hépcidine, qui serait capable de réguler le métabolisme du fer (NICOLAS G. 2001).

De plus, les progrès en IRM ont permis d'évaluer couramment et avec précision la quantité de fer intrahépatique. L'IRM est actuellement l'un des meilleurs examens non invasifs d'évaluation de la charge ferrique hépatique.

Devant l'importance des complications potentielles liées aux surcharges en fer et devant l'existence de traitements efficaces, il est apparu légitime de faire le point sur ces surcharges ferriques chez les patients ayant bénéficié de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

I. OBJECTIFS DE L' ETUDE

Nous avons cherché à déterminer :

- la corrélation entre les dosages de ferritinémie et l'évaluation de la charge ferrique au niveau hépatique en IRM chez les patients ayant bénéficié de greffes de CSH.
- la prévalence des surcharges hépatiques ferriques avant la greffe.
- les facteurs précédant la greffe favorisant cette surcharge ferrique.
- les explications physiologiques pouvant expliquer cette surcharge ferrique.
- la cinétique de la clairance ferrique après la greffe.
- les facteurs prédictifs de la surcharge ferrique après la greffe.
- les éléments physiologiques pouvant expliquer les facteurs prédictifs.
- l'efficacité des traitements curatifs utilisés et les indications des traitements curatifs à travers la littérature.

Enfin, nous essayerons de faire des propositions thérapeutiques applicables en pratique clinique, en particulier nous essayerons de déterminer quels patients doivent être traités et à quel moment.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Patients

Ce travail rétrospectif reprend les dossiers de patients (adultes et enfants) allogreffés au CHU de Nancy dans le Secteur de Transplantation Médullaire du service d'Onco-Hématologie pédiatrique de novembre 1988 à avril 2003, ainsi que les dossiers d'enfants autogreffés, pour lesquels nous disposons d'au moins un dosage de ferritinémie ou d'une IRM hépatique avant ou après la greffe (tableau 1, annexe1). Toutefois, certains patients ont débuté leur traitement dans leur hôpital de proximité (Dijon, Guadeloupe, Martinique, Metz, etc.) ; ce qui a rendu parfois la collecte des données difficile.

Au total, cent soixante neuf patients ont été pris en compte dans notre étude. On différencie trois catégories de patients :

- une **première catégorie** (1) ayant été étudiée uniquement **avant la greffe**. Il s'agit d'un groupe de patients de suivi récent pour lesquels nous disposons, dans la majorité des cas, à la fois d'une IRM hépatique et d'une ferritinémie. Cette catégorie est particulièrement intéressante pour étudier la corrélation entre ces deux examens et pour évaluer la prévalence des patients présentant une surcharge en fer avant la greffe. Elle comprend 40 patients soit 24% de l'effectif total.

- une **deuxième catégorie** (2) ayant pu être étudiée **avant et après la greffe**. Il s'agit d'un groupe de patients pour lesquels nous disposons d'un recul modéré, car

l'évaluation de la charge ferrique avant la greffe ne se fait de façon systématique que depuis 3 ans environ. La moyenne de ce recul est de 2,3 ans, l'écart-type de 2,6 ans, la médiane de 2,5 ans. Cette catégorie de patients est homogène, comme en témoignent ces valeurs proches. Ces patients sont suivis de façon rapprochée : cela permet de bien étudier l'évolution de la charge ferrique dans les deux premières années suivant la greffe. Elle comprend 43 patients soit 25 % de l'effectif total.

- une **troisième catégorie** (3) ayant été étudiée uniquement **après la greffe**. Il s'agit d'un groupe très hétérogène mais c'est le seul groupe dont les données permettent d'étudier l'évolution de la charge ferrique à long terme. Dans ce groupe, se retrouvent aussi bien des patients récents, pour lesquels il n'a pas été possible de retrouver de bilan avant la greffe, que des patients ayant été greffés depuis plus de dix ans. La période de recul moyen est de 7 ans. Il comprend 86 patients soit 51 % de l'effectif total.

B. Caractéristiques de la population étudiée

L'effectif global de 169 patients comporte 73 femmes (43,8%) et 95 hommes (56,2%). Les caractéristiques principales de cette population, que nous allons maintenant décrire, sont détaillées en annexe 1.

1. Caractéristiques prégreffes

Dans le groupe des 83 patients ayant été étudiés avant la greffe (catégories 1 et 2), les **facteurs** ayant été analysés sont le :

- **Sexe**
- **Age** (au diagnostic, à la greffe et au moment de notre étude).

- **Diagnostic :** les indications de greffe sont variables. Elles comprennent de nombreuses hémopathies malignes, qui représentent la majeure partie des greffes : leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), leucémies myéloïdes chroniques (LMC), syndromes myélodysplasiques (MDS), lymphomes malins. Ces indications comprennent aussi des tumeurs solides (sarcomes d'Ewing, neuroblastomes, médulloblastomes, etc.), des hémopathies non malignes (thalassémies majeures, drépanocytoses, déficits immunitaires) et d'autres maladies héréditaires (maladies de Hurler, leucodystrophies métachromatiques, ostéopétroses, etc.). La répartition de ces maladies dans l'échantillon étudié est la suivante : (annexe 2)

- Leucémies aiguës : 52,1 % (LAL : 29 %, LAM 23,1 %)
- Tumeurs solides (principalement neuroblastomes, sarcomes d'Ewing, médulloblastome, etc.) : 11,2 %
- Syndromes myélodysplasiques : 8,3 %
- Lymphomes : 6,5 %
- LMC : 5,9 %
- Hémoglobinopathies (thalassémies majeures, drépanocytoses) : 5,3 %
- Aplasies médullaires (aplasies médullaires idiopathiques, anémies de Fanconi, etc.) : 4,1 %
- Maladies héréditaires (leucodystrophies métachromatiques, maladies de Chediak-Higashi, mucopolysaccharidoses...) : 3,6 %
- Déficiets immunitaires (déficiets immunitaires combinés sévères, syndromes de Wiskott Aldrich) : 3 %

- **Type de greffe.** On note la répartition suivante :
 - Allogreffes génoïdétiques : 53 %
 - Allogreffes avec donneurs non apparentés : 18,5 %
 - Allogreffes de sang placentaire : 7,1 %
 - Autogreffes : 21,4 %

- **Groupe de risque :** Les greffes à haut risque sont déterminées par le diagnostic initial (maladies malignes) et le statut de la maladie avant la greffe : au-delà de la première rémission complète pour les hémopathies malignes, au-delà de la phase chronique pour les LMC ou en rémission partielle pour les tumeurs solides. Elles se répartissent de la façon suivante :
 - Greffes à haut risque : 41,8 %
 - Greffes à bas risque : 58,2 %

- **Statut de la maladie avant la greffe.** On distingue les patients :
 - En première ou deuxième rémission complète : 56,7 %
 - En non rémission : 12,8 %
 - Non cancéreux : 19,2 %
 - En phase chronique (LMC et certains MDS) : 11,3 %

- **Hépatites A, B ou C.** Elles sont caractérisées dans notre étude par leurs diagnostics sérologiques effectués lors du bilan réalisé avant la greffe. Nous n'avons pas tenu compte de leur potentiel réplcatif.

On note la répartition suivante :

- **Hépatites A** : 2,4 % (A noter que les sérologies pour l'hépatite A ne sont pas systématiquement recherchées avant la greffe)
 - **Hépatites B** : 2,4 %
 - **Hépatites C** : 4,7 %
- **Délai entre le diagnostic et la greffe.** Il est calculé pour l'ensemble des patients, y compris les pathologies non cancéreuses ; ce qui explique sa longueur de 2,3 ans en moyenne.
- **Nombre de transfusions de poches de concentrés de globules rouges**
(Voir chapitre sur les transfusions p 34).
- **Mutations de la protéine HFE.** Initialement, il était prévu dans l'étude de rechercher cette mutation chez les patients pour lesquels persistait une surcharge ferrique importante à long terme. Cette recherche de mutation doit être réalisée sur du sang prélevé sur le patient avant la greffe ou sur une culture de fibroblastes. Pour des raisons diverses (objectif secondaire de l'étude, consentement éclairé, problème de prise en charge financière, nécessité d'avoir recours à une biopsie de peau), il n'a pas été envisagé de réaliser une pareille étude chez nos patients. L'information est donc connue pour sept patients uniquement. Par ailleurs, seule la mutation C282Y de la protéine HFE a été recherchée chez ces patients. On dénombre :
- Homozygotie pour la mutation C282Y : 0 patient
 - Hétérozygotie pour la mutation C282Y: 1 patient
 - Absence de mutation C282Y : 6 patients

2. Caractéristiques postgreffes

Dans le groupe des 129 patients ayant été étudiés après la greffe (catégories 2 et 3), nous avons analysé les mêmes facteurs que ceux décrits précédemment. S'ajoutent à ceux-ci :

- **Age du donneur.**
- **Sexe du donneur.**
- **Statut CMV donneur/receveur :**
 - Receveurs positifs : 34,9 %
 - Donneurs positifs : 34,4 %
- **Compatibilité ABO :** L'incompatibilité majeure est définie par la présence dans le plasma du receveur d'anticorps anti-A ou anti-B réactifs avec les globules rouges du donneur, par exemple lorsque le donneur est du groupe A et le receveur du groupe O. L'incompatibilité mineure est définie par la présence dans le plasma du donneur d'anticorps anti-A ou anti-B réactifs avec les globules rouges du receveur, par exemple lorsque le donneur est du groupe O et le receveur du groupe A. L'incompatibilité bidirectionnelle est définie par l'association d'une incompatibilité mineure et majeure, par exemple présence d'un anticorps anti-A chez le receveur et d'un anticorps anti-B chez le donneur (EBMT 2000). On constate la répartition suivante :
 - Compatibilité : 63,5 %
 - Incompatibilité mineure : 16,1 %
 - Incompatibilité majeure : 20,4 %

- **Irradiation corporelle totale :** elle a été réalisée chez 63 patients.
Cinquante et un patients, soit 81 %, ont bénéficié d'une irradiation en doses fractionnées : 6 fractions de 2 Grays en 3 jours et 12 patients, soit 19 %, en une seule dose de 7,5 Grays.
- **Médicaments utilisés en prophylaxie pré et postgreffe :**
 - méthotrexate : 78,9 %
 - ciclosporine : 83,2 %
 - sérum antilymphocytaire (SAL) : 14,7 %
 - héparine : 100 %
 - prostaglandine E1 (PROSTINE®) : 43,1 %
 - antithrombine III : 13,8 %
 - ganciclovir (CYMEVAN®) : 36,5 %
- **Présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) :** Elle est définie selon les quatre grades décrits par Glucksberg (GLUCKSBERG H. 1974).
 - GVH aiguës : 64,2 % des patients.
 - GVH aiguës hépatiques : 12,6 % des patients.
 - GVH chroniques : 62,1 % des patients.
 - GVH hépatique chronique : 1 patient.
- **Autres complications :**
 - Maladie veino-occlusive hépatique (MVO) : 20,8 %

Elle est définie par la présence des critères habituels, à savoir : l'hépatomégalie douloureuse, la prise de poids, l'hyperbilirubinémie et présente 4 stades selon la

classification de Bearman (BEARMAN SI. 1988; MC DONALD GB. 1993; BEARMAN SI. 1995; EBMT 2000).

- **Infections à Cytomégalo­virus (CMV) : 16,3 %**

On différencie les infections à CMV (16,3 % des patients), des maladies à CMV (7,1 % des patients).

- **Infections à Adénovirus : 15,5 %**

- **Microangiopathie thrombotique (MAT) : 5,2 %**

Elle est définie, d'un point de vue biologique, par l'association d'une anémie hémolytique microangiopathique (caractérisée par la présence de plus de 1,2 % de schizocytes dans le sang), de lactate déshydrogénases (LDH) élevées et d'une thrombopénie. Elle est gradée selon le grading de Ziegler (ZIEGLER ZR. 1995; EBMT 2000).

- **Syndrome d'hyperperméabilité capillaire ou capillary leak syndrome : 4,1 %**

Ce syndrome se caractérise par une fuite capillaire responsable d'une prise de poids rapide, d'une anasarque et d'une défaillance hépatique et rénale, plus ou moins importants.

- **Survenue de rechutes ou de décès**

- **Rechutes : 4,1 %**
- **Décès sans rechute : 8,9 %**

Le petit nombre de rechutes et de décès constaté dans cette étude s'explique par le fait que seuls les patients ayant eu un dosage de ferritinémie ou une IRM hépatique ont été pris en compte. Les patients ayant rechuté précocement ou les patients décédés dans la première année suivant la greffe, n'ont pas été inclus dans l'étude.

C. Recueil de données de référence

Le recueil des données est effectué essentiellement à partir des dossiers de greffes et de consultations de chaque patient ; un recoupement avec la base informatique de données des séquelles de greffes du Pr. Bordigoni (fichier constitué sous Excel) complète ces informations.

1. Méthodes d'évaluation de la surcharge en fer

Nous avons choisi de privilégier dans notre étude le dosage de la ferritine sérique, l'évaluation de la charge ferrique en IRM. Ces données ont été comparées avec les différents facteurs de la population avant et après la greffe, déjà définis (annexe 1).

a) Le dosage de la ferritine sérique

Il repose sur une technique d'immunonéphélométrie. Les dosages ont été réalisés pour la plupart au laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire du CHU de Nancy. L'automate utilisé est le Nephelometer II (Dade Behring, Marburg, Germany) et les anticorps utilisés sont les N Latex Ferritine (Dade Behring, Marburg, Germany). Les normes retenues ont été celles du laboratoire. Pour le sexe féminin, on retient la norme de 10-120 $\mu\text{g/L}$, et pour le sexe masculin, la norme de 20-300 $\mu\text{g/L}$. Il n'y a pas de norme spécifiquement pédiatrique définie au CHU de Nancy, mais si l'on compare avec les normes données par d'autres publications, on constate que les normes pédiatriques pour les enfants entre 6 mois et 15 ans sont très proches de celles des adultes. Par exemple, les normes données dans le *Manual of pediatric hematology and oncology* de P. Lanzkowsky sont pour les enfants de 7-140 $\mu\text{g/L}$, pour les femmes de 12-150 $\mu\text{g/L}$,

pour les hommes de 15-200 µg/L) (LANZKOWSKY P. 2000). Par ailleurs, les normes de ferritine ont légèrement changées dans la période couverte par cette étude, les plus anciennes étant légèrement supérieures. Dans un souci de clarté, seules les normes récentes ont été utilisées, y compris pour les ferritines antérieures. Enfin, pour certains patients, les dosages de ferritine réalisés dans d'autres laboratoires, avec des normes peu différentes, ont été inclus dans l'étude. Cela a très peu d'impact sur notre étude car rares sont les dosages de ferritine dont l'interprétation pourrait différer.

Certaines ferritinémies ont été extraites du fichier informatique du laboratoire de Biochimie avec l'aide du Dr Aimone-Gastin.

La ferritine est le paramètre biologique simple le plus valable pour le diagnostic des maladies de surcharge en fer (WORWOOD M. 1994), même si l'on reconnaît que la méthode biochimique de référence pour évaluer de façon indirecte le stock ferrique d'un patient reste le test de chélation à la déféroxamine. Ce test explore le fer libre non lié à la ferritine qui est potentiellement le plus toxique au niveau hépatique et cardiaque. En 1981, Brissot et al. ont comparé les différentes méthodes indirectes d'évaluation de la charge ferrique avec des dosages ferriques directs sur biopsies hépatiques chez 271 patients (103 patients avec une hémochromatose génétique, 39 avec une cirrhose alcoolique, 54 avec une maladie alcoolique du foie sans cirrhose, 13 avec une hépatopathie non alcoolique et 62 avec divers pathologies). Ils en conclurent que la meilleure méthode était le test de chélation à la déféroxamine ($r = 0,88$, $p < 0,01$). La ferritinémie, un peu moins performante, présentait cependant une bonne corrélation ($r = 0,80$, $p < 0,01$) avec la concentration hépatique ferrique. Les autres méthodes de dosages présentaient des limites importantes au-delà desquelles elles n'étaient plus performantes (BRISSOT P. 1981). Dans leur étude, publiées en 2003, Halonen et al. ont suivi 30 enfants ayant bénéficié d'un traitement conventionnel pour des LAL. Ils ont

réalisé en fin de traitement une biopsie hépatique ainsi qu'une ferritinémie et un dosage du récepteur soluble de la transferrine afin d'évaluer la prévalence des surcharges ferriques secondaires. Ils ont retrouvé une meilleure corrélation ($r = 0,90$) entre les dosages de fer sur les biopsies et les ferritinémies, que celle entre les dosages de fer sur les biopsies et les récepteurs solubles de la transferrine (HALONEN P. 2003).

Il est, par ailleurs, reconnu que dans d'autres pathologies, comme les cancers, les maladies inflammatoires et les maladies hépatiques, les dosages de ferritine peuvent être plus élevés sans réelle surcharge ferrique (SIIMES MA. 1977; WORWOOD M. 1994; NIELSEN P. 2000; WAGNER A. 2000; PIZZO PA. 2002).

b) L'évaluation de la charge ferrique hépatique par résonance magnétique nucléaire

Cette évaluation est obtenue grâce à l'effet ferro-magnétique du fer contenu dans les hépatocytes. La normale est inférieure à 36 μmol de fer par gramme de foie sec ($1\text{mg} = 17,9 \mu\text{mol}$). Il est responsable d'un déphasage très rapide des spins et donc d'un raccourcissement très important du T2 qui annule rapidement le signal. Il en résulte une hypo-intensité et ce sont les séquences en écho de gradient, pondérées en T2, qui sont les plus sensibles pour évaluer la charge ferrique hépatique modérée ($< 100 \mu\text{mol/g}$) (THOMSEN C. 1992; KIM MJ. 2001; BRITTENHAM GM. 2003). En cas de surcharge hépatique importante, il est nécessaire de recourir à une séquence très peu sensible à la présence du fer, comme une séquence en écho de spin, avec un temps de relaxation très court (GUYADER D. 1992; GANDON Y. 1994; BONKOVSKY HL. 1999). L'intensité du signal du foie est comparée à celle du muscle pour permettre une meilleure évaluation des concentrations hépatiques en fer. L'IRM a montré une spécificité et une

sensibilité supérieures à la tomodensitométrie. Guyader et al., dans leur étude publiée en 1992, ont comparé les résultats de ces deux examens chez 23 patients présentant une hémochromatose génétique avec ceux obtenus chez 24 patients sans surcharge ferrique. Ils ont noté effectivement une diminution de l'intensité du signal sur la tomodensitométrie chez les patients porteurs d'hémochromatose, mais ils n'ont pas pu retrouver de corrélation entre la concentration hépatique du fer et cette diminution. Par contre, une corrélation a été retrouvée entre les valeurs données par l'IRM et les valeurs des dosages biochimiques réalisés sur les biopsies hépatiques. Dans certains cas, en tenant compte du rapport entre les valeurs retrouvées au niveau du foie et celles retrouvées au niveau de la rate, l'IRM avait une spécificité de 0,96 et une sensibilité de 0,78 (GUYADER D. 1992). Depuis, les progrès réalisés en IRM ont permis d'améliorer sa sensibilité, proche maintenant de 0,9 (ERNST O. 1997). Elle permet désormais de détecter des surcharges en fer minimales de 60 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec soit environ deux fois la normale qui est de 36 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec (GANDON Y. 1994). Récemment, Brittenham et al. ont fait la revue des techniques non invasives d'évaluation du fer chez l'homme, dans le cadre d'un travail international conduit par le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), et il en ressort clairement que la méthode de référence en pratique clinique courante est l'IRM (BRITTENHAM GM. 2003). Par ailleurs, les autres corps ferro-magnétiques (cobalt, nickel, manganèse, dysprosium) qui pourraient interférer n'interviennent pas en pathologie hépatique. L'IRM présente aussi l'avantage de pouvoir détecter l'une des complications majeures de l'hémochromatose qu'est l'hépatocarcinome.

Les mesures de la charge ferrique hépatique ont été réalisées avec l'IRM de l'Hôpital d'Enfants de Brabois sauf à de rares exceptions : quelques unes ont été réalisées dans les hôpitaux d'origine des patients. Un recoupement des données

recueillies dans les dossiers a été réalisé avec la base de données constituée sous Excel par le Dr Mainard.

2. Les transfusions sanguines

La totalité des informations concernant les transfusions a été obtenue à partir de trois bases de données :

- **La première** est constituée par le fichier informatique de l'Etablissement Français du Sang (EFS) de Champagne- Lorraine, **TransfuData**, qui a permis d'extraire les information sur la totalité des poches de sang **distribuées** aux patients à partir du 1^{er} janvier 1987 pour le CHU de Nancy et du 1^{er} janvier 1993 pour le CHR de Metz. Les données qui concernent les patients présentant un diagnostic antérieur à ces dates ont été exclues, à l'exception de celles touchant la totalité des poches de sang distribuées dans l'année suivant la greffe. Les données pour les patients ne résidant pas en Champagne- Lorraine au moment du diagnostic ont été exclues sauf pour la totalité des poches de sang distribuées dans l'année suivant la greffe quand le suivi thérapeutique a été entièrement réalisé à l'Hôpital d'Enfants de Brabois. Ces données ont été extraites avec l'aide de Mr Contal, informaticien à l'EFS Champagne-Lorraine de Nancy, et de Mr Noël, informaticien à l'EFS de Metz.

- **La deuxième** base de données est le système **Progésa**, qui a été mis en service pour tous les EFS de Champagne- Lorraine à partir du 1^{er} janvier 2000.

- **La troisième** est constituée par le fichier informatique **In-Situ** du CHU de Nancy qui a permis d'extraire les données concernant la totalité des poches de sang **transfusées** aux patients à partir du 1^{er} janvier 1996, uniquement pour les patients dont la totalité du traitement a été réalisée au CHU de Nancy. Ces données ont été extraites par le Dr Vagner, responsable du service d'Hémovigilance du CHU de Nancy.

3. Périodes de référence

Devant la grande disparité des données, liée au caractère rétrospectif de l'étude couvrant une large période de plus de 15 ans, les données ont été regroupées **selon différentes périodes** pour nous permettre une meilleure comparaison statistique puis ont été confrontées aux caractéristiques de la population :

- avant la greffe
- dans l'année du suivi post-greffe
- de 1 an à 3 ans après la greffe
- de 3 ans à 5 ans après la greffe
- de 5 ans à 10 ans après la greffe
- plus de 10 ans après la greffe.

Quand plusieurs valeurs ont pu être recueillies, c'est la moyenne de ces dernières qui a été notée. Certains auteurs dont Kim et al. ont retrouvé une meilleure corrélation entre l'évaluation de la charge ferrique en IRM ou la concentration hépatique en fer sur biopsie et la moyenne des ferritinémies des patients. La valeur la plus récente n'était donc pas forcément la plus fiable (KIM MJ. 2001).

4. Données calculées pour l'analyse statistique

Les différents **facteurs prégreffes et postgreffes** précédemment cités (cf p 22 sqq.) ont été comparés, aux **données évaluant la surcharge ferrique** mais aussi à des variables ayant nécessité un calcul ou une classification particulière.

Ces **données « calculées »** sont les suivantes :

a) Les moyennes annuelles du nombre de transfusions depuis le diagnostic

Pour les besoins de l'analyse statistique, il a été établi des moyennes qui correspondent au nombre total de poches transfusées ou distribuées depuis le diagnostic divisé par le nombre d'années du traitement. Par exemple, si le patient a été transfusé de 25 poches de concentré de globules rouges durant son traitement de 5 ans précédant la greffe, la moyenne annuelle du nombre de transfusions effectuées avant la greffe est de 5. Cet indice a donc été calculé pour les périodes allant du moment du diagnostic à celui du dosage de la ferritine et/ou de la réalisation de l'IRM.

b) Les moyennes annuelles du nombre de transfusions sur une période retenue

Cet indice a été calculé pour les différentes périodes définies précédemment. Il a été obtenu en divisant le nombre total de poches de sang transfusées ou distribuées sur la période où fut réalisé le dosage de la ferritine et/ou de la réalisation de l'IRM par le nombre d'années de cette période. Par exemple, si le patient a été transfusé de 10 poches de concentré de globules rouges dans la période de 3 à 5 ans après la greffe, la moyenne annuelle du nombre de transfusions sur cette période est de 5.

Dans la période de suivi de la première année après la greffe, le nombre de poches transfusées ou distribuées correspond à la moyenne annuelle du nombre de transfusions sur l'année. Cela permet d'étudier la moyenne annuelle du nombre de transfusions dans l'année suivant la greffe pour les patients dont on ne connaissait pas la quantité totale de sang transfusé depuis le diagnostic. En effet, cette information manque pour les patients dont le diagnostic est antérieur à l'établissement du fichier

informatique de l'EFS de Champagne- Lorraine TransfuData au 1^{er} janvier 1987 pour le CHU de Nancy et au 1^{er} janvier 1993 pour le CHR de Metz ou pour les patients ne provenant pas de cette région.

c) La variable « normalisation »

Cette variable concerne les patients qui ont normalisé leurs ferritinémies ou leur charge ferrique en IRM. Quand il y avait discordance entre la ferritinémie et l'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM hépatique, c'est la valeur donnée par l'IRM qui a été retenue. Nous avons, en effet, considéré que l'IRM est plus sensible pour déterminer directement la surcharge en fer. C'est ce qu'ont démontré Bonkovsky et al. dans leurs études comparant des dosages ferriques réalisés directement sur des biopsies hépatiques et les valeurs retrouvées en tomодensitométrie, en IRM ainsi que les dosages de ferritine chez des patients atteints soit d'une hémochromatose génétique, soit d'une hémochromatose secondaire, soit d'une cirrhose alcoolique, soit d'une hépatite chronique active (BONKOVSKY HL. 1990). L'IRM était l'examen dont les évaluations de la charge ferrique présentaient la meilleure corrélation avec les concentrations hépatiques en fer. D'autre part, Johnston et al. ont clairement identifié cinq patients, présentant une hépatopathie chronique, qui avaient une ferritinémie élevée sans surcharge ferrique au niveau de la biopsie hépatique, et pour lesquels l'IRM présentait un signal normal (JOHNSTON DL. 1989). Dans la série des treize enfants qu'ils ont été suivis après greffe de CSH, Kornreich et al. ont identifié un enfant chez lequel étaient retrouvés des dosages de ferritine élevés alors que l'IRM ne révélait pas de surcharge ferrique au niveau hépatique (KORNREICH L. 1997).

Pour cette catégorie de patients, nous n'avons pas défini de recul minimum nécessaire. Ce qui a pour conséquence qu'un patient qui n'a pas normalisé sa charge

ferrique à la période de l'étude est considéré comme présentant une surcharge, du fait du manque de recul, alors qu'il peut très bien la normaliser rapidement.

Cette variable « normalisation » a, d'autre part, été étudiée en admettant comme acceptable pour les patients des valeurs inférieures à 2 fois la normale : nous avons considéré qu'une surcharge modérée ne présente pas suffisamment de risques pour qu'un traitement immédiat soit débuté.

d) La variable « courbe »

Cette variable a été établie afin d'essayer d'évaluer la cinétique de la ferritine ou de la charge ferrique sur l'IRM après la greffe, malgré un recul insuffisant ou un nombre de valeurs insuffisant. Elle permet de définir 4 sous-groupes selon l'évolution de la surcharge ferrique :

- **Aggravation** : il est nécessaire de disposer d'au moins 3 valeurs de ferritinémie et/ou de charge ferrique hépatique pour classer le patient dans cette catégorie avec un recul minimal de 3 ans.
- **Stagnation** : une seule valeur anormale après 10 ans ou au moins 3 valeurs avec un recul d'environ 5 ans sans amélioration franche sont nécessaires pour classer le patient dans cette catégorie.
- **Amélioration lente** : une seule valeur normale entre 5 et 10 ans après la greffe est nécessaire pour classer le patient dans cette catégorie. En cas d'absence de normalisation de la ferritine ou de l'IRM, la cinétique des valeurs laisse présager une normalisation dans cette période si l'on suppose que la décroissance de la ferritine est linéaire dans le temps (cf courbe des moyennes des ferritinémies en fonction du diagnostic en annexe 3), qu'il ne sera pas effectué de nouvelles

transfusions et qu'il n'y aura pas de rechute. Trois valeurs et un recul d'au moins 5 ans sont alors nécessaires.

- **Amélioration rapide** : une seule valeur normale est nécessaire dans la période des 5 ans après la greffe. Sinon la courbe laisse présager une normalisation dans cette période et au moins 3 valeurs et un recul d'au moins 3 ans sont alors nécessaires.

La totalité des données recueillies a été prise en compte pour cette variable. Devant le petit nombre de patients présentant une aggravation ou une stagnation, les données de ces deux sous-groupes ont été regroupées pour l'analyse statistique.

Cette variable « courbe » a aussi été étudiée en considérant comme acceptable pour les patients des valeurs inférieures à 2 fois la normale.

D. Tests statistiques

1. Tests paramétriques

L'utilisation de ces tests a pu être réalisé à chaque fois que nous avons étudié un **facteur à un moment donné**, comme par exemple les ferritinémies réalisées un an après la greffe. Par contre, l'étude de la normalisation de la charge ferrique (évènement qui ne s'est pas produit chez chacun de nos patients) nécessite d'avoir recours à des méthodes d'analyses de données de survie (Méthode de Kaplan-Meier, test du log rank). C'est pourquoi, nous avons accordé plus d'importance dans notre discussion ces méthodes d'analyse (graphique 3, annexe 4).

Les tests statistiques ont été réalisés avec l'aide du Pr. Legras du Laboratoire d'Informatique Médicale du CHU de Nancy, grâce au logiciel SESIM-STAT qu'il a conçu (LEGRAS 1998).

Les **variables quantitatives** sont données avec moyenne, médiane, écart-type, minimum et maximum (annexe 1).

La **comparaison des différents facteurs** a été réalisée en **analyse univariée**. Le test est considéré comme significatif quand le degré de significativité (p) est inférieur à 0,05. Dans ce cas, il est précisé.

L'analyse de deux variables qualitatives, par exemple, la comparaison du facteur « sexe » et celui de la normalisation de la charge ferrique, est effectuée par des tests de Chi2.

L'analyse de deux variables quantitatives, par exemple, la comparaison de la ferritinémie et de l'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM hépatique, est effectuée par calcul du coefficient de corrélation linéaire (r), qui est donné chaque fois que l'analyse est significative. Le coefficient de corrélation linéaire doit s'approcher de 1. Lorsque la répartition des patients s'éloigne de la loi normale de Laplace-Gauss, c'est le coefficient de corrélation de Spearman qui est le plus significatif : c'est donc lui que nous avons indiqué.

L'analyse d'une variable quantitative et d'une variable qualitative, par exemple, la comparaison du facteur « sexe » et de la ferritinémie, est effectuée par

l'analyse de la variance. Lorsque la variable qualitative présente uniquement deux modalités, cette analyse correspond au test t de Student-Fisher. Dans certains cas, lorsque la distribution de l'échantillon est très asymétrique, nous avons choisi d'utiliser les tests portant sur les rangs des valeurs (test de Kruskal et Wallis), plutôt que les tests paramétriques habituellement utilisés.

2. Méthode de Kaplan-Meier et test du log rank

Dans un premier temps, nous avons effectué une analyse univariée à la recherche de facteurs de non normalisation par la méthode d'analyse de données de survie (Méthode de Kaplan-Meier et test du log rank).

- La date de point était le 1^{er} avril 2003.
- La date d'origine était la date de la greffe.
- La date des dernières nouvelles était celle de la normalisation ou la date de la dernière ferritinémie connues pour les patients qui n'avaient pas normalisé leur surcharge ferrique.
- L'évènement était la normalisation.

Nous avons établi un seuil de 20 transfusions avant la greffe en étudiant la distribution des transfusions de CGR avant la greffe chez les patients présentant une surcharge après la greffe et ceux n'en présentant.

Nous avons repris les seuils de 8 ans et 16 ans pour l'étude de l'âge. Il s'agit de seuils que nous avons retrouvé dans certains articles étudiant les transfusions chez des enfants atteints de pathologies malignes.

3. Modèle de Cox

Une analyse multivariée (Modèle de Cox) a secondairement été effectuée à la recherche de l'effet propre des facteurs retrouvés significatifs lors de l'analyse univariée. Une procédure pas à pas ascendante avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0,20 et un seuil de sortie à 0,1 a été réalisée.

Cette analyse a porté sur l'ensemble des sujets ainsi que sur les seuls enfants (<16 ans).

Pour chaque facteur, les résultats sont donnés avec le risque relatif (RR) ainsi que son intervalle de confiance à 95% établi selon la formule de Rothman.

L'analyse des données de survie a été réalisée par le Dr Seguret du Département d' Information Médicale de l'hôpital Arnaud de Villeneuve à Montpellier, sur le logiciel SAS (version 8).

III. RESULTATS

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

Les recherches effectuées pour les différentes périodes permettent de constater à chaque fois une corrélation significative. Dans les résultats suivants, n représente l'effectif sur lequel l'étude a pu être menée, r le coefficient de corrélation linéaire, p le degré de significativité :

- Avant la greffe : $n = 42$, $r = 0,56$, $p < 0,0001$
- Dans l'année de suivi post-greffe : $n = 7$, $r = 0,84$, $p = 0,01$
- De 1 an à 3 ans : $n = 32$, $r = 0,58$, $p = 0,001$
- De 3 ans à 5 ans : $n = 14$, $r = 0,86$, $p < 0,0001$
- De 5 ans à 10 ans : $n = 19$, $r = 0,72$, $p = 0,0004$
- Après 10 ans : $n = 12$, $r = 0,69$, $p = 0,01$

Cette corrélation permet d'utiliser dans notre étude indifféremment les ferritinémies ou les valeurs de la charge ferrique hépatique dans l'étude de la normalisation de la surcharge en fer, sauf en cas de discordance de ces valeurs où nous avons préféré la valeur donnée par l'IRM.

B. Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe

On constate qu'un grand nombre de patients présentent une surcharge ferrique, souvent importante avant la greffe. Dans notre étude, 66 des 85 patients étudiés avant la greffe, soit 77,6 %, sont en surcharge.

C. Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer avant la greffe

1. Le sexe

Nous parlerons de femmes ou d'hommes, quel que soit l'âge des patients.

Trente-quatre des 41 femmes étudiées avant la greffe présentent une surcharge, soit 82,9 %. Trente-deux des 44 hommes étudiés avant la greffe présentent une surcharge, soit 72,7%. Il n'y a pas de différence significative entre les femmes et les hommes en ce qui concerne la surcharge ferrique.

Les femmes ont été transfusées avant la greffe de 21 concentrés de globules rouges (CGR) en moyenne, ce qui correspond à une moyenne annuelle de 25 CGR / an ; les hommes ont été transfusés avant la greffe de 22,3 CGR en moyenne, ce qui correspond à une moyenne annuelle de 22,6 CGR / an. Il n'y a donc pas de différence significative entre les femmes et les hommes en ce qui concerne les transfusions avant la greffe.

2. L'âge

Il semble que l'âge soit un facteur influençant la surcharge en fer puisque l'on constate :

- que les enfants en bas âge présentent moins de surcharge avant la greffe que les adultes ($p = 0,0065$) :
 - Enfants de 0 à 8 ans ($n = 18$) : 50 % de surcharges
 - Enfants de 8 à 16 ans ($n = 26$) : 84,6 %
 - Adultes > 16 ans ($n = 41$) : 85,4 %
- qu'il existe une corrélation significative entre la normalité de la charge ferrique avant la greffe et l'âge du patient au moment de la greffe, ainsi que l'âge du patient au moment de l'étude : dans le groupe de patients ne présentant pas de surcharge, l'âge moyen au moment de la greffe est de 16,5 ans tandis qu'il est de 20,6 ans dans le groupe avec surcharge ($p = 0,025$), et l'âge actuel se trouve être pour ces mêmes groupes respectivement de 18,3 ans et 22,4 ans ($p = 0,036$).

Il est à noter que l'on ne retrouve pas de différence d'âge au diagnostic entre les patients du groupe avec surcharge et de celui sans.

On retrouve par ailleurs des différences significatives en ce qui concerne les besoins transfusionnels : les enfants de moins de 8 ans sont transfusés en moyenne de 13,3 CGR avant la greffe, les enfants de 8 à 16 ans de 23,6 CGR et les adultes de 28,8 CGR. Toutefois, cette différence s'explique aisément par le fait que seul le nombre de poches transfusées a été pris en compte et non le volume de sang transfusé divisé par le poids. En effet, chez l'enfant, la quantité de sang transfusée est proportionnelle au

poids. Le calcul habituel en mL de sang nécessaire à la transfusion se fait par la formule suivante : Δ (hémoglobine souhaitée - hémoglobine constatée) en g x 3 x poids de l'enfant. En pratique, tous les enfants de moins de 8 ans, donc en moyenne de moins de 25 kg, reçoivent une proportion variable de la poche de CGR, calculée selon leur poids. Au-delà de l'âge de 8 ans, 2 poches de CGR peuvent être nécessaires pour une même transfusion, et chez l'adulte, il arrive fréquemment que l'on transfuse 3 poches en une seule transfusion. Cela explique la grande différence du nombre de transfusions effectuées entre les enfants de moins de 8 ans et les autres patients. Toutefois, nous n'avons pas calculé le volume total de sang transfusé divisé par le poids car très souvent le volume de sang transfusé n'est pas indiqué dans les dossiers transfusionnels et le poids d'un enfant varie rapidement. Par exemple, un enfant que l'on commence à suivre à l'âge de 6 mois et que l'on suit pendant 4 ans a normalement quadruplé son poids. C'est pourquoi nous avons souvent étudié les différents paramètres en fonction de l'âge des patients.

3. Le nombre de transfusions avant la greffe

C'est probablement le facteur prégreffe le plus important intervenant dans la surcharge en fer.

On constate une forte corrélation entre le nombre de transfusions réalisées et la ferritinémie avant la greffe, d'une part ($n = 59$, $r = 0,48$, $p = 0,0001$) et avec les valeurs retrouvées sur les IRM, d'autre part ($n = 49$, $r = 0,70$, $p < 0,0001$).

On retrouve aussi une forte corrélation entre la moyenne annuelle des transfusions réalisées avant la greffe et la ferritinémie avant la greffe, d'une part ($n = 59$, $r = 0,51$, $p < 0,0001$) et avec les valeurs retrouvées sur les IRM, d'autre part ($n = 49$, $r = 0,32$, $p = 0,02$).

Par ailleurs, le nombre de transfusions effectuées avant la greffe dans le groupe des patients présentant une surcharge après la greffe est de 27,3 (+/- 30,2) et chez ceux qui ne présentent pas de surcharge après la greffe est de 11,8 (+/- 11,6).

4. Le diagnostic

L'analyse de la variance sur les rangs retrouve des différences significatives de surcharge ferrique avant la greffe entre les différents diagnostics définis selon l'EBMT (EBMT 2000) lorsque les surcharges ferriques sont comparés entre deux diagnostic mais aussi entre les différents diagnostics. ($p < 0,0001$)

Elle retrouve aussi des différences significatives de nombre de transfusions effectuées avant la greffe entre les différents diagnostics ($p < 0,0001$).

Elle retrouve encore des différences significatives de moyenne annuelle des transfusions effectuées avant la greffe entre les différents diagnostics ($p < 0,0001$).

Nous avons établi des tableaux pour permettre une lecture plus claire de nos résultats. Le tableau 1 correspond aux résultats obtenus sur la totalité des patients ayant pu être étudiés avant la greffe, le tableau 2 correspond aux résultats des patients pour lesquels nous disposions à la fois d'une évaluation de la charge ferrique et de la totalité du nombre de transfusions effectuées avant la greffe. L'effectif des patients est donné par le chiffre entre parenthèses. Nous avons inscrit en rouge les chiffres concernant les patients présentant une surcharge ferrique importante et en bleu, ceux qui n'en présentaient pas.

Tableau 1 : résultats obtenus sur la totalité des patients ayant pu être étudiés avant la greffe.

	Surcharge avant la greffe (85)	Nombre de transfusions avant la greffe (137)	Moyenne annuelle de transfusions avant la greffe (137)	Moyenne des ferritines µg/L	Moyenne des valeurs de l' IRM µmol/g de foie sec
Leucémies aiguës	97,1 % (33/34)	26,8 (63)	32,2 (63)	2142 (31)	159 (21)
<i>LAL</i>	<i>100 % (13/13)</i>	<i>20,5 (35)</i>	<i>28,2 (35)</i>	<i>2059 (11)</i>	<i>123 (5)</i>
<i>LAM</i>	<i>95,2 % (20/21)</i>	<i>34,7 (28)</i>	<i>37,2 (28)</i>	<i>2187 (20)</i>	<i>170 (16)</i>
Tumeurs solides	75 % (6/8)	17,3 (19)	22,8 (19)	1539 (6)	104 (7)
Syndromes myélodys-plasiques	87,5 % (7/8)	30,6 (14)	27,9 (14)	1389 (7)	150 (5)
Lymphomes	72,7 % (8/11)	15,6 (11)	12,7 (11)	1976 (8)	84 (11)
LMC	20 % (1/5)	3,3 (9)	6,7 (9)	2076 *(4)	11 (4)
Hémoglobi-nopathies	100 % (8/8)	37,0 (5)	4,2 (5)	1278 (8)	190 (1)
Aplasies médullaires	60 % (3/5)	10,2 (6)	14,7 (6)	1144 (3)	75 (3)
Maladies héréditaires	0 % (0/3)	10,8 (5)	13,7 (5)	36 (3)	(0)
Déficits immuni-taires	0 % (0/3)	6,0 (5)	3,5 (5)	33 (31)	0 (1)

* un seul patient présente une ferritinémie à 8000 µg/L.

Tableau 2 : résultats obtenus sur les patients pour lesquels on disposait à la fois d’une évaluation de la charge ferrique et de la totalité du nombre de transfusions effectuées avant la greffe.

	Surcharge avant la greffe (69)	Nombre de transfusions avant la greffe (69)	Moyenne annuelle de transfusions avant la greffe (69)	Moyenne des ferritines µg/L	Moyenne des valeurs de l'IRM µmol/g de foie sec
Leucémies aiguës (25)	96 % (24/25)	34,9	32,6	2172 (23)	169 (18)
<i>LAL (10)</i>	<i>100 % (10/10)</i>	<i>22</i>	<i>31,8</i>	<i>1734 (9)</i>	<i>123 (5)</i>
<i>LAM (15)</i>	<i>93,3 % (14/15)</i>	<i>43,5</i>	<i>33,1</i>	<i>2454 (14)</i>	<i>170 (16)</i>
Tumeurs solides (8)	75 % (6/8)	14,1	18,0	1539 (6)	104 (7)
Syndromes myélodysplasiques (8)	87 ,5 % (7/8)	40,4	39,5	1389 (7)	150 (5)
Lymphomes (11)	72,7 % (8/11)	15,6	12,7	1976 (8)	84 (11)
LMC (4)	0 % (0/4)	3	2,1	101 (3)	11 (4)
Hémoglobino-pathies (4)	100 % (4/4)	43,5	3,7	754 (4)	
Aplasies médullaires (4)	50 % (2/4)	10,0	18,6	626 (3)	75 (3)
Maladies congénitales (2)	0 % (0/2)	1,5	6,5	22 (2)	
Déficits immunitaires (3)	0 % (0/3)	7,3	5,1	33 (3)	0 (1)

5. Le type de greffe envisagé

L'analyse de la variance n'a pas permis de retrouver des différences significatives de surcharge ferrique entre les différents types de greffe (allogreffes génoidentiques, allogreffes non apparentées, greffes de sang placentaire ou autogreffes), qu'on les compare deux par deux ou globalement.

6. Les greffes à haut risque ou à bas risque

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative de surcharges ferriques entre le groupe de patients à haut risque et le groupe de patients à bas risque ($p=0,063$). Toutefois, on constate que 27 des 30 patients du groupe à haut risque, soit 90 %, présentent une surcharge ferrique avant la greffe tandis que seulement 31 des 45 patients du groupe à bas risque, soit 68,9%, en présentent une.

On constate, par ailleurs, pour le groupe des patients à haut risque une moyenne des ferritinémies beaucoup plus élevée (2617 $\mu\text{g/L}$) que dans l'autre groupe (1088 $\mu\text{g/L}$) ($p=0,0006$). Cette différence est constatée aussi pour les valeurs données par l'IRM (180 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec versus 73 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec) ($p = 0,0066$). Les patients présentant une greffe à haut risque présentent donc une surcharge ferrique plus importante.

Tableau 3 : résultats comparant la surcharge, le nombre de transfusions, la moyenne annuelle de transfusions, la moyenne des ferritines et la moyenne des valeurs de l'IRM entre les patients nécessitant une greffe à haut risque et ceux nécessitant une greffe à bas risque

	Surcharge avant la greffe (75)	Nombre de transfusions avant la greffe (75)	Moyenne annuelle de transfusions avant la greffe (75)	Moyenne des ferritines µg/L	Moyenne des valeurs de l'IRM µmol/g de foie sec
Haut risque	90 % (27/30) (p = 0,0063)	33,6	24,1	2617(23) (p = 0,0006)	180 (18) (p = 0,0066)
Bas risque	68,9 % (31/45)	15,1	24,6	1087 (9)	73 (5)

7. Le statut de la maladie au moment de la greffe

On constate une différence selon l'évolution de la maladie avant la greffe, mais cette différence peut être facilement expliquée par le diagnostic. On note 91 % de cas de surcharge ferrique chez les patients en rémission et 86,7 % de surcharge chez ceux qui ne le sont pas. Or seuls les patients cancéreux présentant une leucémie aiguë, une tumeur solide ou un lymphome et les quelques patients présentant une LMC ou un syndrome myélodysplasique en évolution sont classables dans ces deux catégories. Chez les patients non cancéreux, on note 58 % de patients présentant une surcharge : cela s'explique facilement par le fait qu'il s'agit des 8 patients présentant une hémoglobinopathie et des 3 patients présentant une surcharge parmi les patients atteints d'aplasie médullaire. En effet, les autres patients (maladies congénitales, déficits immunitaires) n'en présentent pas. D'autre part, 28,6 % des patients en phase chronique sont en surcharge, or il s'agit de la plupart des patients porteurs d'une LMC et de syndromes myélodysplasiques qui ne sont pas en évolution.

8. Les hépatites A, B ou C

Il n'a pas pu être mis en évidence de différence entre les patients porteurs d'hépatites et les autres du fait du nombre insuffisant de patients étudiés avant la greffe présentant une hépatite. On constate que les deux patients porteurs d'une hépatite C, étudiés avant la greffe, avaient tous deux une surcharge. Toutefois, on ne peut pas en tirer de conclusion puisqu'il s'agit de deux patients polytransfusés dans le cadre d'une hémoglobinopathie (l'un pour drépanocytose, l'autre pour thalassémie majeure) qui ont été probablement infectés par le virus de l'hépatite C au cours d'une transfusion.

9. Les mutations de la protéine HFE

Aucun patient ayant bénéficié d'une recherche de la mutation de la protéine HFE n'a été étudié avant la greffe car cette recherche a été réalisée uniquement chez les patients présentant une surcharge ferrique à long terme.

10. Le délai entre le diagnostic et la greffe

Il n'y a pas de différence significative de surcharge ferrique entre les patients selon le délai entre le diagnostic et la greffe.

D. Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer après la greffe

En observant la courbe des moyennes des ferritines (annexe 3), on constate que la charge ferrique augmente de façon importante dans l'année qui suit la greffe avec en moyenne une ferritinémie à 2500 $\mu\text{g/L}$ au cours de la première année, pour diminuer ensuite rapidement dans les trois ans suivant la greffe. On note ensuite que la diminution des ferritinémies se fait de façon plus lente. Cette évolution générale est vraie quel que soit le diagnostic initial qui a conduit le patient à la greffe de CSH. On constate une légère remontée pour les hémoglobinopathies, mais seulement deux patients ont pu être étudiés au long terme et la variabilité entre les individus peut facilement induire cette courbe ascendante. Nous ne donc pouvons rien en déduire.

Par ailleurs, si l'on observe la courbe comparant la disparition de la surcharge en fer établie selon la méthode de Kaplan-Meier (annexe 4), on remarque que pratiquement tous les patients sont en surcharge ferrique dans l'année qui suit la greffe. La probabilité que les patients présentent encore une surcharge ferrique à un an après la greffe est de 92 % environ. Par la suite, la probabilité qu'un patient normalise sa charge ferrique augmente de façon pratiquement linéaire. Il faut attendre 44 mois soit **3,7 ans** pour que 25 % des patients aient une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique et 93,3 mois soit **7,8 ans** pour que 50 % des patients aient la même chance de normalisation. Ce délai est considérable. Si on censure les patients suivis uniquement de façon tardive, on obtient les résultats suivants : **2,4 ans** pour 25 % des patients et **7,8 ans** pour 50 % des patients. Le délai est un peu plus court pour que 25 % des patients aient une probabilité de normaliser leur charge ferrique, ce qui montre que le fait d'avoir certains patients suivis uniquement tardivement provoque un allongement modéré de cette probabilité.

On constate d'autre part qu'au-delà de 15 ans, il reste encore une probabilité de 5 % que les patients conservent une surcharge ferrique.

Si l'on accepte une **valeur des ferritinémies supérieure à deux fois la normale** comme satisfaisante et non dangereuse pour les patients, on constate sur l'autre courbe comparant la disparition de la surcharge en fer établie selon la méthode de Kaplan-Meier (annexe 5) qu'il faut attendre 81 mois soit **6,75 ans** pour que 50 % des patients aient la même chance de normalisation. On constate, par ailleurs, qu'au-delà de 15 ans, il reste encore une probabilité de 3 % que les patients conservent une surcharge ferrique. Ces patients présentent donc une surcharge relativement importante, supérieure au moins à deux fois la normale, après 15 ans de suivi.

Nous avons étudié quels peuvent être les différents facteurs influençant cette surcharge ferrique.

1. Le sexe

On constate une différence entre les femmes et les hommes grâce au test du log rank ($p=0,0027$) (cf. courbe établie selon la méthode de Kaplan-Meier en annexe 6). On note sur la courbe qu'il faut attendre **7,3 ans** pour que 50 % des hommes aient une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique tandis qu'un délai de **9,5 ans** est nécessaire pour que 50 % des femmes aient la même chance de normalisation. Si l'on considère comme acceptable une surcharge inférieure à 2 fois la normale supérieure, le délai nécessaire est alors de **4,5 ans** pour les hommes et de **9,2 ans** pour les femmes ($p=0,0037$) (cf. courbe établie selon la méthode de Kaplan-Meier en annexe 12). Si on étudie uniquement les enfants de moins de 16 ans, on constate aussi cette différence entre les filles et les garçons grâce au test du log rank ($p=0,014$). On note qu'il faut attendre **7 ans** pour qu'un garçon ait une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique tandis qu'un délai de **9,3 ans** est nécessaire pour qu'une fille sur deux ait la

même chance de normalisation. On retrouve encore cette même différence entre les femmes et les hommes pour la variable « courbe » : 26 des 38 femmes étudiées, soit 68,4 %, améliorent lentement ou rapidement leur charge ferrique tandis que 44 des 50 hommes étudiés, soit 88 %, améliorent lentement ou rapidement leur charge ferrique (p=0,046).

Par contre, nous n’avons pas trouvé de différence significative entre les femmes et les hommes en ce qui concerne la variable « normalisation » de la surcharge en fer après la greffe.

Nous avons établi des tableaux récapitulatifs comparant l’évolution chez les hommes et les femmes de la ferritinémie et l’évaluation de la charge ferrique en IRM ainsi qu’un tableau récapitulatif du nombre de transfusions et de la moyenne annuelle des transfusions qu’ils ont reçues.

Tableau 4 : évolution de la ferritinémie après la greffe chez les hommes et chez les femmes.

Ferritinémies En µg/L	Hommes	Femmes
Avant greffe	1663 (38)	1702 (36)
0 à 1 an	2048 (43)	3009 (33)
1 à 3 ans	1145 (41)	1413 (33)
3 à 5 ans	412 (25)	1236 (21) (p=0,018)
5 à 10 ans	490 (21)	821 (19)
> 10 ans	361 (11)	538 (10)

Le degré de significativité est indiqué quand une différence significative a été retrouvée.

Tableau 5 : évolution de l'évaluation de la charge ferrique en IRM chez les hommes et les femmes après la greffe

Valeurs en IRM μmol/g de foie sec	Hommes	Femmes
Avant greffe	132 (28)	100 (25)
0 à 1 an	282 (4)	177 (3)
1 à 3 ans	177 (15)	198 (17)
3 à 5 ans	102 (10)	178 (8)
5 à 10 ans	68 (11)	131 (13)
> 10 ans	51 (8)	78 (8)

Tableau 6 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les hommes et les femmes

Transfusions	Hommes	Femmes
Avant greffe	22,3 (75)	21,1 (62)
0 à 1 an	37,5 (72)	38,5 (56)
1 à 3 ans	40,9 (54)	38,5 (44)
3 à 5 ans	38,2 (36)	36,7 (34)
5 à 10 ans	38,7 (22)	41,0 (21)
> 10 ans	39,4 (7)	47,6 (10)

Tableau 7 : moyennes annuelles des transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les hommes et les femmes.

Transfusions par an	Hommes	Femmes
Avant greffe	22,6 (75)	25 (62)
0 à 1 an	17,1 (72)	17,9 (56)
1 à 3 ans	10,5 (54)	8,6 (44)
3 à 5 ans	6,3 (36)	5,9 (34)
5 à 10 ans	3,9 (22)	3,8 (21)
> 10 ans	2,9 (7)	3,3 (10)

Par ailleurs, on constate qu’il n’y a pas de différence significative entre les besoins transfusionnels des hommes et des femmes dans l’année qui suit la greffe. Les 71 hommes de notre étude nécessitent en moyenne 15,5 CGR et les 61 femmes, 17,5 CGR pendant cette première année. Si l’on compare uniquement les adultes, on constate encore qu’il n’y a pas de différence significative entre les besoins transfusionnels des hommes qui sont de 19,9 CGR et des femmes qui sont de 20,4 CGR.

2. L’âge

On constate que les enfants de moins de 8 ans présentent moins de surcharge après la greffe que leurs aînés ou que les adultes, comme nous l’avons observé chez les patients avant la greffe de CSH (cf. p.45). Cette différence est particulièrement nette sur les courbes établies selon la méthode de Kaplan-Meier. La première compare les enfants de moins de 8 ans avec ceux ayant entre 8 et 16 ans ($p = 0,0045$) (annexe 7), la seconde compare encore les enfants de moins de 8 ans et l’ensemble des autres patients ($p=0,0008$) (annexes 8). Nous n’avons pas constaté de différence significative entre les

enfants de moins de 8 ans et les adultes grâce au test du log rank car le nombre des patients adultes était insuffisant.

Par ailleurs, il existe des différences significatives selon les âges en ce qui concerne la normalisation de la charge ferrique après la greffe ($p < 0,0001$). Quarante des 57 enfants de **moins de 8 ans**, soit **70,2 %**, ont normalisé leur charge ferrique au moment de l'étude. Sur les 44 enfants **entre 8 et 16 ans**, 16 l'ont normalisé, **soit 36,4 %**. Il n'y a que 2 des 28 **adultes**, soit **7,1 %**, qui ont normalisé leur charge ferrique. De plus, 35 sur 37 enfants de moins de 8 ans, soit 94,6 %, 26 sur 35 enfants âgés de 8 à 16 ans, soit 74,3 %, et 9 sur 16 adultes, soit 56,3 %, normalisaient leur charge ferrique lentement ou rapidement ($p = 0,004$).

Il faut toutefois remarquer que nous disposons d'un recul moyen de 6 ans pour les enfants de moins de 16 ans, et d'un recul de seulement 3 ans pour les adultes. Cette différence de recul peut s'expliquer par le fait qu'un certain nombre d'adultes retournent dans leur hôpital d'origine pour la poursuite du traitement tandis qu'habituellement, les enfants restent à l'hôpital d'enfants. D'autre part, nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients adultes autogreffés au CHU de Nancy.

Nous avons établi des tableaux récapitulatifs comparant l'évolution de la ferritinémie et l'évaluation de la charge ferrique en IRM chez les enfants de moins de 8 ans, les enfants de 8 à 16 ans et les adultes.

Tableau 8 : évolution de la ferritinémie après la greffe chez les enfants de moins de 8 ans, de 8 à 16 ans et les adultes.

Ferritinémies En µg/L	Enfants < 8 ans	Enfants 8 à 16 ans	Adultes
Avant greffe (p=0,046)	845 (17)	1564 (23)	1875 (34)
0 à 1 an (p=0,0001)	1384 (28)	1967 (25)	4324 (23)
1 à 3 ans (p<0,0001)	619 (33)	1023 (26)	3103 (15)
3 à 5 ans (p=0,007)	389 (22)	621 (18)	2756 (6)
5 à 10 ans (p=0,0003)	263 (21)	578 (14)	1311 (5)
> 10 ans (p=0,0054)	128 (7)	444 (12)	1562 (2)

Tableau 9 : évolution de la concentration hépatique ferrique évaluée en IRM chez les enfants de moins de 8 ans, de 8 à 16 ans et les adultes.

Valeurs en IRM (µmol/g de foie sec)	Enfants < 8 ans	Enfants 8 à 16 ans	Adultes
Avant greffe	71 (5)	80 (14)	102 (34)
0 à 1 an (p=0,034)	(0)	173 (3)	285 (4)
1 à 3 ans	190 (10)	192 (15)	178 (7)
3 à 5 ans	113 (10)	173 (6)	145 (2)
5 à 10 ans (p=0,025)	73 (12)	91 (9)	250 (3)
> 10 ans (p=0,022)	24 (6)	60 (8)	205 (2)

Tableau 10 : nombre total de transfusions sanguines effectuées sur les différentes périodes étudiées chez les enfants de moins de 8 ans, de 8 à 16 ans et les adultes.

Transfusions	Enfants < 8 ans	Enfants 8 à 16 ans	Adultes
Avant greffe	13,3 (49)	23,6 (40)	28,8 (48)
0 à 1 an (p=0,01)	11,5 (52)	18,7 (40)	20,1 (44)
1 à 3 ans	1 (47)	0,7 (34)	6,3 (21)
3 à 5 ans	0,6 (37)	2,1 (26)	0 (10)
5 à 10 ans	0 (23)	0,9 (17)	- 4,5 (4)
> 10 ans	0 (7)	- 3,8 (9)	- 7 (2)

Les chiffres de transfusions négatifs correspondent aux saignées.

Il n’y a pas de différence significative, sauf pour l’année qui suit la greffe.

Tableau 11 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les enfants de moins de 8 ans, de 8 à 16 ans et les adultes.

Transfusions par an	Enfants < 8 ans	Enfants 8 à 16 ans	Adultes
Avant greffe	13,3 (49)	23,6 (40)	28,8 (48)
0 à 1 an (p<0,0001)	24,9 (49)	42,0 (37)	49,5 (42)
1 à 3 ans (p<0,0001)	25,0 (44)	44,6 (33)	63,4 (21)
3 à 5 ans (p=0,001)	25,3 (35)	44,8 (25)	61,8 (10)
5 à 10 ans (p=0,007)	25,7 (22)	48,7 (17)	79,8 (4)
> 10 ans	28,6 (7)	43,3 (8)	103,0 (2)

Tableau 12 : moyenne annuelle des transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic sur les différentes périodes étudiées chez les enfants de moins de 8 ans, de 8 à 16 ans et les adultes.

Transfusions par an	Enfants < 8 ans	Enfants 8 à 16 ans	Adultes
Avant greffe	16,4 (49)	30,6 (40)	25,5 (48)
0 à 1 an (p=0,021)	13 (49)	18,4 (37)	21,8 (42)
1 à 3 ans (p=0,0008)	6,3 (44)	10,6 (33)	15,3 (21)
3 à 5 ans (p=0,0013)	4,4 (35)	6,1 (25)	11,8 (10)
5 à 10 ans (p=0,0042)	2,7 (22)	4,1 (17)	9,0 (4)
> 10 ans	2,3 (7)	2,5 (8)	8,8 (2)

3. Le nombre de transfusions

C’est l’élément essentiel expliquant la surcharge ferrique après la greffe. On constate une forte corrélation entre les ferritinémies et d’une part le nombre totale de transfusions effectuées depuis le diagnostic et d’autre part la moyenne annuelle des transfusions effectuées depuis le diagnostic, à toutes les périodes de notre étude. Cela signifie que les patients qui ont été le plus transfusés sont ceux qui présentent les ferritinémies les plus élevées. On retrouve cette même corrélation entre les évaluations de la charge ferrique en IRM et d’une part le nombre total de transfusions effectuées depuis le diagnostic et d’autre part la moyenne annuelle des transfusions effectuées depuis le diagnostic, à toutes les périodes de notre étude.

Nous avons établi des tableaux récapitulatifs comparant les ferritinémies et le nombre de transfusions effectuées sur les différentes périodes étudiées, le nombre total de transfusions réalisées depuis le diagnostic et la moyenne annuelle des transfusions

effectuées depuis le diagnostic. Pour cette dernière comparaison, nous avons réalisé des graphiques mettant en relation les ferritinémies et la moyenne annuelle des transfusions effectuées depuis le diagnostic pour chaque période (Annexe 13-16 bis). Le coefficient de corrélation linéaire est donné par le (r). On constate qu'il n'y a pas de corrélation entre la surcharge en fer et les moyennes de transfusions effectuées sur une période donnée, au-delà de la première année de suivi. Cela paraît logique puisque les patients sont essentiellement transfusés dans l'année qui suit leur greffe, puis ayant reconstitué leur lignée érythrocytaire, ils n'ont plus besoin de transfusions. Ils conservent par contre une surcharge en fer qui diminue lentement dans le temps. Quelques patients conservent des besoins modérés, comme l'indique la moyenne de 2 transfusions de CGR effectuées entre 1 et 3 ans. Au-delà de 5 ans, on effectue plus de saignées que de transfusions.

Tableau 13 : ferritinémies et transfusions pour les différentes périodes étudiées.

	Ferritinémies (µg/L)	Moyenne des transfusions sur la période donnée	Moyenne du nombre total des transfusions depuis le diagnostic	Moyenne annuelle des transfusions effectuées depuis le diagnostic
Avant greffe	1527 (59)	24,2 (r = 0,48) (p = 0,0001)	24,2 (r = 0,48) (p = 0,0001)	22,4 (r = 0,51) (p < 0,0001)
0 à 1 an	2524 (68)	15,7 (r = 0,55) (p < 0,0001)	39,9 (r = 0,57) (p < 0,0001)	19,2 (r = 0,46) (p = 0,0001)
1 à 3 ans	1206 (64)	2,0	38,7 (r = 0,61) (p < 0,0001)	9,9 (r = 0,61) (p < 0,0001)
3 à 5 ans	703 (40)	0,7	36,0 (r = 0,78) (p < 0,0001)	6,0 (r = 0,82) (p < 0,0001)
5 à 10 ans	586 (34)	- 0,4	41,8 (r = 0,73) (p < 0,0001)	4,1 (r = 0,71) (p < 0,0001)
> 10 ans	558 (12)	- 3,7	54,5 (r = 0,77) (p < 0,002)	3,8 (r = 0,85) (p = 0,0003)

Tableau 14 : valeurs en IRM et transfusions pour les différentes périodes étudiées.

	Concentration hépatique en fer ($\mu\text{mol/g}$ de foie sec)	Moyenne des transfusions	Moyenne du nombre total des transfusions depuis le diagnostic	Moyenne annuelle des transfusions effectuées depuis le diagnostic
Avant greffe	117 (49)	25,5 ($r = 0,70$) ($p < 0,0001$)	25,5 ($r = 0,70$) ($p < 0,0001$)	22,0 ($r = 0,32$) ($p = 0,022$)
0 à 1 an	237 (7)	16,1	60,5	18,3
1 à 3 ans	182(28)	0,6	36,9 ($r = 0,47$) ($p = 0,011$)	10,6 ($r = 0,39$) ($p = 0,034$)
3 à 5 ans	131 (15)	1	27,8 ($r = 0,62$) ($p = 0,01$)	5,4 ($r = 0,6$) ($p = 0,015$)
5 à 10 ans	99 (19)	- 1	38,4 ($r = 0,71$) ($p = 0,0005$)	3,9 ($r = 0,72$) ($p = 0,0004$)
> 10 ans	71 (14)	- 3,4	42,2 ($r = 0,71$) ($p = 0,0054$)	3,1 ($r = 0,74$) ($p = 0,0027$)

Nous avons par ailleurs essayé, sans succès, de déterminer un seuil de transfusions par années au-delà duquel les patients auraient de grandes chances d’être entre surcharge ferrique. Toutefois, le seuil de 5 transfusions par an semble intéressant puisque 75 % des patients qui ne présentent pas de surcharge après la greffe ont été transfusés de moins de 5 transfusions par an et que 75 % des patients qui présentent une surcharge après la greffe ont été transfusés de plus de 5 transfusions par an.

Par contre, nous avons pu déterminer un seuil de transfusion avant la greffe semblant prédictif d’une surcharge ferrique après la greffe. En effet, si l’on compare les probabilités de normalisation de la charge ferrique après la greffe chez les patients transfusés de plus de 20 transfusions avant la greffe et ceux qui en ont reçu moins, on constate que la probabilité que 50 % des patients aient normalisé leur charge ferrique est

de 9,3 ans pour le premier groupe contre 4,6 ans pour le second groupe. On constate cette même différence chez les enfants de moins de 16 ans (7,5 versus 4,6 ans ; $p = 0,015$).

4. L'incompatibilité ABO

On constate que les patients présentant une incompatibilité ABO mineure ou majeure présentent une surcharge ferrique plus importante comme le montre les tableaux 15 et 16 comparant la ferritinémie et l'évaluation de la concentration hépatique en fer sur l'IRM. Cependant nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour toutes les périodes étudiées car le nombre de patients est souvent insuffisant.

Les patients présentant une incompatibilité ABO mettent, par ailleurs, plus de temps pour normaliser cette surcharge ferrique. Cette différence est particulièrement nette sur les courbes établies selon la méthode de Kaplan-Meier ($p = 0,0015$) (annexe 9). On note sur la courbe qu'il faut attendre **7,3 ans** pour qu'un patient sans incompatibilité ABO ait une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique tandis qu'un délai de **14,2 ans** est nécessaire pour qu'un patient qui en présente une ait une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique. On constate cette même différence chez les enfants de moins de 16 ans (7,3 versus 10,3 ans ; $p = 0,05$). Il existe aussi des différences significatives selon la compatibilité ABO en ce qui concerne la normalisation de la charge ferrique après la greffe ($p < 0,0049$). Trente trois des 59 patients compatibles ABO, soit 55,9 %, ont normalisé leur charge ferrique au moment de l'étude. Sur les 34 patients incompatibles ABO, seulement 8 l'ont normalisée, soit 23,5 %. Cette différence est aussi significative si l'on considère que des valeurs inférieures à deux fois la normale supérieure sont acceptables (compatibles ABO : 57,6 % de normalisation versus incompatibles ABO : 29,5 %). Le recul pour ces deux groupes est identique.

On constate, par ailleurs, dans notre étude que les patients avec une incompatibilité ABO ont présenté plus de GVH aiguës hépatiques. Sur 11 patients ayant présenté une GVH aiguë hépatique, 9 sont des patients incompatibles ABO, soit 81,8 % alors que dans notre population générale, les patients incompatibles ABO ne représentent que 36,5 % de la population. Bien que nous n'ayons pas pu mettre en évidence une différence significative, nous constatons que 72,7 % des patients ayant bénéficié d'une greffe avec une incompatibilité mineure (71,4%) ou majeure (73,7%) ont présenté une GVH aiguë, tandis que 58,6 % des patients compatibles ABO en ont présenté une. Nous n'avons pas constaté de différence significative entre ces 3 groupes en ce qui concerne l'apparition de GVH chroniques.

Nous avons établi des tableaux récapitulatifs comparant l'évolution de la ferritinémie et l'évaluation de la charge ferrique en IRM chez les patients compatibles ABO et ceux incompatibles ABO.

Tableau 15 : évolution de la ferritinémie après la greffe chez les patients compatibles ABO et ceux incompatibles ABO.

Ferritinémies En µg/L	Compatibles ABO	Incompatibles ABO
Avant greffe	1214 (21)	1743 (10)
0 à 1 an (p=0,021)	2063 (36)	3821 (21)
1 à 3 ans	1179 (36)	1810 (22)
3 à 5 ans	780 (20)	1438 (10)
5 à 10 ans (p=0,011)	447 (18)	1162 (9)
> 10 ans	224 (9)	720 (5)

Le degré de significativité est indiqué quand une différence significative est retrouvée.

Tableau 16 : évolution de l'évaluation de la concentration hépatique ferrique en IRM chez les patients compatibles ABO et ceux incompatibles ABO.

Valeurs en IRM (μ mol/g de foie sec)	Compatibles ABO	Incompatibles ABO
Avant greffe	130 (8)	188 (6)
0 à 1 an	208 (4)	277 (3)
1 à 3 ans	105 (15)	78 (12)
3 à 5 ans	127 (10)	183 (5)
5 à 10 ans (p=0,031)	68 (10)	171 (7)
> 10 ans	36 (7)	113 (4)

On note, par ailleurs, que les patients incompatibles ABO nécessitent davantage de transfusions sanguines après la greffe de CSH, notamment dans l’année suivant la greffe (tableau 17). Leurs besoins sont aussi plus prolongés, puisqu’ils ont encore besoin en moyenne de 3,4 CGR entre 1 et 3 ans après la greffe contre 0,8 CGR pour les patients compatibles ABO. La différence est particulièrement nette en ce qui concerne le nombre total de transfusions et les moyennes annuelles de transfusions sanguines depuis le diagnostic (tableau 18 et 19).

Tableau 17 : nombre total de transfusions sanguines effectuées sur les différentes périodes étudiées chez les patients compatibles ABO et ceux incompatibles ABO.

Transfusions	Compatibles ABO	Incompatibles ABO
Avant greffe	17,9 (46)	28,0 (24)
0 à 1 an (p=0,0017)	13,2 (50)	21,5 (29)
1 à 3 ans	0,8 (42)	3,4 (27)
3 à 5 ans	0,8 (33)	1,1 (18)
5 à 10 ans	0,3 (20)	- 1,8 (10)
> 10 ans	0,4 (9)	- 4,7 (3)

Tableau 18 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients compatibles ABO et ceux incompatibles ABO.

Transfusions	Compatibles ABO	Incompatibles ABO
Avant greffe	17,9 (46)	28,0 (24)
0 à 1 an (p=0,002)	30,6 (47)	49,5 (26)
1 à 3 ans (p=0,0037)	31,1 (42)	53,4 (24)
3 à 5 ans (p=0,045)	32,5 (33)	53,8 (16)
5 à 10 ans	34,3 (20)	53,1 (9)
> 10 ans	31,1 (9)	77,7 (3)

Tableau 19 : moyennes annuelles des transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients compatibles ABO et ceux incompatibles ABO.

Transfusions par an	Compatibles ABO	Incompatibles ABO
Avant greffe (p=0,02)	21,2 (46)	37,9 (24)
0 à 1 an (p=0,0005)	14,1 (47)	25,6 (26)
1 à 3 ans (p=0,0014)	7,5 (42)	14,0 (24)
3 à 5 ans (p=0,0036)	5,0 (33)	9,8 (16)
5 à 10 ans (p=0,011)	3,1 (20)	6,1 (9)
> 10 ans (p=0,042)	1,8 (9)	6,6 (3)

5. Le diagnostic

On constate des différences significatives pour certains diagnostics. En moyenne, 45 % des patients ont normalisé leur surcharge ferrique. Les proportions de patients ayant normalisé leur charge ferrique pour les différents diagnostics sont les suivantes :

- leucémies aiguës : 43,2 %
- tumeurs solides : 30,8%
- syndromes myélodysplasiques : 50 %
- lymphomes : 0 %
- LMC : 57,1 %
- hémoglobinopathies : 22,2 %
- aplasies médullaires : 60 %
- maladies congénitales : 66,7 %
- déficits immunitaires : 100 %

Nous avons présenté les résultats montrant l'évolution des ferritinémies selon les diagnostics sous forme de courbes de moyennes de ferritinémies (Annexe 3) et avons établi des tableaux récapitulatifs comparant l'évolution de la surcharge ferrique et les besoins transfusionnels selon les diagnostics. Les données indiquées en rouge sont celles des patients dont l'évolution est la plus lente et en bleu celles des patients dont l'amélioration est la plus rapide.

Tableau 20 montrant la cinétique de la charge ferrique selon les diagnostics.

	Amélioration rapide	Amélioration lente	Stagnation ou Aggravation
Leucémies aiguës (47)	27,7 % (13)	53,2 % (25)	19,1 % (9)
Tumeurs solides (9)	44,4 % (4)	22,2 % (2)	33,3 % (3)
Sd myélo-dysplasiques (5)	40 % (2)	40 % (2)	20 % (1)
Lymphomes			
LMC (6)	66,7 % (4)	33,3 % (2)	0 %
Hémoglobino-pathies (9)	22,2 % (2)	33,3 % (3)	44,4 % (4)
Aplasies médullaires (5)	40 % (2)	40 % (2)	20 % (1)
Maladies congénitales (3)	100 %	0 %	0 %
Déficits immunitaires (4)	100 %	0 %	0 %
Moyenne (88)	38,6 %	40,9 %	20,5 %

**Tableau 21 : évolution de l'évaluation de la concentration hépatique
ferrique en IRM selon les diagnostics.**

Valeurs en IRM ($\mu\text{mol/g}$ de foie sec)	Avant greffe	0 à 1 an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	5 à 10 ans	> 10 ans
Leucémies aiguës	159 (21)	240 (4)	181 (2)	121 (9)	124 (12)	75 (10)
Tumeurs solides	104 (7)	(0)	183 (2)	138 (2)	69 (3)	240 (4)
Sd myélo dysplasiques	150 (5)	300 (2)	300 (2)	(0)	25 (2)	50 (1)
Lymphomes	84 (11)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
LMC	11 (4)	(0)	265 (2)	180 (1)	30 (1)	40 (1)
Hémoglobino- pathies	190 (1)	(0)	211 (4)	168 (3)	265 (2)	(0)
Aplasies médullaires	63 (2)	(0)	69 (2)	(0)	(0)	40 (1)
Maladies congénitales	(0)	(0)	(0)	150 (2)	20 (1)	35 (1)
Déficits immunitaires	0 (1)	(0)	(0)	(0)	15 (2)	(0)
Moyenne	117 (52)	260 (6)	191 (31)	138 (17)	102 (23)	62 (15)

Tableau 22 : nombre total de transfusions sanguines effectuées chez les patients sur les différentes périodes étudiées selon les diagnostics.

Transfusions	Avant greffe	0 à 1 an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	5 à 10 ans	> 10 ans
Leucémies aiguës	26,8 (63)	15,4 (66)	1,1 (51)	0,3 (39)	- 0,8 (23)	- 5,8 (9)
Tumeurs solides	17,3 (19)	14,1 (15)	2 (13)	1,9 (9)	0 (6)	(0)
Sd myélo dysplasiques	30,6 (14)	22,4 (14)	6,6 (10)	0 (6)	0 (3)	0 (1)
Lymphomes	15,6 (11)	10,1 (9)	16 (1)	24 (1)	10 (1)	(0)
LMC	3,3 (9)	30,7 (15)	3,1 (2)	1 (6)	0 (3)	0 (1)
Hémoglobino-pathies	37 (5)	20,7 (6)	0 (5)	0 (3)	0 (1)	0 (1)
Aplasies médullaires	10,2 (6)	13,8 (6)	0 (5)	3,7 (3)	1,7 (3)	0 (2)
Maladies congénitales	10,8 (5)	11,6 (5)	3,2 (5)	2 (4)	1 (2)	2 (2)
Déficits immunitaires	6 (5)	6,4 (5)	0 (4)	0 (2)	0 (1)	(0)
Moyenne	21,7 (137)	16,4(136)	2 (102)	1,1 (73)	- 0,1 (44)	- 2,8(17)

Tableau 23 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients selon les diagnostics.

Transfusions	Avant greffe	0 à 1 an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	5 à 10 ans	> 10 ans
Leucémies aiguës	26,8 (63)	41,1 (60)	40,1 (47)	39,1 (36)	45 (22)	48,4 (9)
Tumeurs solides	17,3 (19)	33,6 (15)	35,4 (13)	29,3 (9)	31,2 (6)	54 (2)
Sd myélo dysplasiques	30,6 (63)	53,1 (14)	59,9 (10)	50,8 (6)	33,8 (4)	27 (1)
Lymphomes	15,6 (11)	24,4 (9)	51 (1)	75 (1)	85 (1)	(0)
LMC	3,3 (9)	36,7 (9)	43,3 (8)	32,2 (6)	38,3 (3)	7 (1)
Hémoglobino-pathies	37 (5)	55,4 (5)	55,4 (5)	62,3 (3)	102 (1)	102 (1)
Aplasies médullaires	10,2 (6)	24 (6)	20 (5)	20 (3)	21,7 (3)	31 (1)
Maladies congénitales	10,8 (5)	22,4 (5)	25,6 (5)	27,8 (4)	9,5 (2)	10 (1)
Déficits immunitaires	6 (5)	12,4 (5)	13,5 (4)	10 (2)	14 (1)	(0)
Moyenne	21,7 (137)	38 (128)	39,8(98)	37,5 (70)	39,8 (43)	44,2(17)

Tableau 24 : moyennes annuelles des transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients selon les diagnostics.

Transfusions par an	Avant greffe	0 à 1 an	1 à 3 ans	3 à 5 ans	5 à 10 ans	> 10 ans
Leucémies aiguës	32,2 (63)	20,4 (60)	10,4 (47)	6,8 (36)	4,6 (22)	3,9 (9)
Tumeurs solides	22,8 (19)	17,1 (15)	8,6 (13)	5,4 (9)	3,3 (6)	1,4 (2)
Sd myélo dysplasiques	6,7 (9)	20,9 (9)	13,5 (8)	6,1 (6)	3,9 (4)	0,5 (1)
Lymphomes	12,7 (11)	9,2 (9)	4,8 (1)	5,9 (1)	5,1 (1)	(0)
LMC	27,9 (14)	23 (14)	14,7 (10)	8,3 (6)	3,0 (4)	2,3 (1)
Hémoglobino-pathies	4,2 (5)	5,5 (5)	4,3 (5)	4,5 (3)	5,3 (1)	4,4 (1)
Aplasies médullaires	14,7 (6)	8,7 (6)	4,1 (5)	1,7 (3)	1,4 (3)	0,8 (1)
Maladies congénitales	13,7 (5)	11,6 (5)	6,5 (4)	1,7 (3)	1,4 (3)	0,8 (1)
Déficits immunitaires	3,5 (5)	4,2 (5)	2,8 (4)	1 (2)	0,9 (1)	(0)
Moyenne	23,7 (137)	17,5(128)	9,7(98)	6,1 (70)	3,8 (43)	3,1(17)

Si l'on sépare les pathologies tumorales de celles qui ne le sont pas, on constate sur la courbe établie selon la méthode de Kaplan-Meier qu'il faut attendre 4,1 ans pour qu'un patient sans pathologie tumorale ait une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique tandis qu'un délai de 8,8 ans est nécessaire pour qu'un patient cancéreux ait une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique ($p = 0,0009$).

6. Le type de greffe

On constate des différences significatives avec la variable normalisation après la greffe entre les greffes non apparentées et les autres types de greffes : 17 patients sur 21 soit 81 % des patients ayant bénéficié de greffes non apparentées n'ont pas normalisé leur surcharge ferrique après la greffe tandis qu'ils sont uniquement 36 sur 73 patients, soit 49,3 % des patients ayant bénéficié d'une greffe génoidentique et uniquement 14 sur 29 patients autogreffés soit 48,3 %, à la conserver ($p = 0,02$ entre les greffes génoidentiques et les greffes non apparentées). Il n'y a pas de différence significative de recul entre les greffes génoidentiques et les greffes non apparentées.

Par contre, on ne constate pas de différence de surcharge ferrique, ni de nombre de transfusions après la greffe entre l'ensemble des patients (tableaux 25 et 26).

On remarque que les patients sur le point de bénéficier d'une greffe non apparentée présentent davantage de surcharge avant la greffe (surtout significatif au niveau des valeurs données par l'IRM, tableau 26) et qu'ils nécessitent plus de transfusions sanguines avant la greffe. Par contre, les besoins transfusionnels pendant la première année suivant la greffe sont identiques quel que soit le type de greffe réalisée (tableaux 27 et 28). D'autres part, on remarque qu'il y a plus de patients présentant une greffe à haut risque chez les patients bénéficiant d'une greffe non apparentée que chez les patients bénéficiant d'une greffe génoidentique (65,5 % contre 27,1 %, $p = 0,0005$). Les patients bénéficiant de greffe non apparentée sont aussi plus nombreux à bénéficier d'une greffe avec incompatibilité ABO que les patients bénéficiant de greffe génoidentique (57,9 % contre 29,4 %, $p = 0,043$).

Aucune différence n'a été mise en évidence avec les tests du log rank.

Tableau 25 : évolution de la ferritinémie après la greffe selon le type de greffe.

Ferritinémies En µg/L	Greffes génoidentiques	Greffes non apparentées	Sang placentaire	Autogreffes
Avant greffe	1521 (36) (p = 0,052)**	2320 (21)	958 (8) (p = 0,016)*	1561(6)
0 à 1 an	2754 (43)	2524 (15)	2169 (5)	1682 (12)
1 à 3 ans	1456 (41)	1507 (13)	750 (4)	746 (15)
3 à 5 ans	1062 (24)	818 (4)	416 (3)	418 (15)
5 à 10 ans	745 (22)	504 (4)	(0)	568 (13)
> 10 ans	401 (14)	(0)	(0)	534 (7)

* Différence significative entre les greffes de sang placentaire et non apparentées.

** Significativité limite entre greffes non apparentées et greffes génoidentiques.

**Tableau 26 : évolution de l'évaluation de la concentration hépatique
ferrique en IRM selon le type de greffe.**

Valeurs en IRM (µmol/g de foie sec)	Greffes génoidentiques	Greffes non apparentées	Sang placentaire	Autogreffes
Avant greffe	93 (21)	154 (17) (p=0,025)*	133 (5)	94 (9)
0 à 1 an	265 (2)	277 (3)	200 (1)	(0)
1 à 3 ans	172 (17)	249 (7)	105 (2)	209 (5)
3 à 5 ans	136 (10)	250 (2)	110 (2)	90 (3)
5 à 10 ans	113 (13)	102 (3)	(0)	82 (7)
> 10 ans	60 (10)	(0)	(0)	66 (5)

* Différence significative entre les greffes non apparentées et génoidentiques

Tableau 27 : nombre total de transfusions sanguines effectuées sur les différentes périodes étudiées selon le type de greffe.

Transfusions	Greffes génoidentiques	Greffes non apparentées	Sang placentaire	Autogreffes
Avant greffe	17 (70)	36,9 (27) (p=0,0003)*	19,3 (9)	20 (31) (p=0,012)**
0 à 1 an	16 (70)	17,1 (25)	25 (12)	13,3 (29)
1 à 3 ans	1,7 (53)	3,5 (15)	2,2 (9)	1,6 (25)
3 à 5 ans	0,9 (41)	1,3 (8)	0 (3)	1,5 (20)
5 à 10 ans	- 0,5 (26)	0 (4)	(0)	0,7 (14)
> 10 ans	- 0,8 (12)	(0)	(0)	- 7,6 (5)

* Différence significative entre les greffes non apparentées et génoidentiques.

** Différence significative entre les greffes non apparentées et les autogreffes.

Tableau 28 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic selon le type de greffe.

Transfusions	Greffes génoidentiques	Greffes non apparentées	Sang placentaire	Autogreffes
Avant greffe	17 (70)	36,9 (27) (p=0,0003)*	19,3 (9)	20 (31) (p=0,012)**
0 à 1 an	32,9 (65)	55,2 (24) (p=0,0005)*	42,4 (11)	33,2 (28) (p=0,024)**
1 à 3 ans	35,4 (51)	59,6 (14) (p=0,018)*	42,1 (9)	36,8 (24)
3 à 5 ans	34,8 (39)	64,5 (8) (p=0,025)*	24,7 (3)	33,8 (20)
5 à 10 ans	38,4 (25)	50,8 (4)	(0)	39,1 (14)
> 10 ans	42,7 (12)	(0)	(0)	47,8 (5)

* Différence significative entre les greffes non apparentées et génoidentiques.

** Différence significative entre les greffes non apparentées et les autogreffes.

7. Les greffes à haut ou bas risque

On note une différence entre ces deux catégories de greffe grâce au test du log rank ($p=0,043$) (cf. courbe établie selon la méthode de Kaplan-Meier en annexe 10). On constate sur la courbe qu'il faut attendre environ **7,3 ans** pour qu'un patient ayant bénéficié d'une **greffe à bas risque** ait une chance sur deux de normaliser sa charge ferrique tandis qu'un délai compris de **10,4 ans** est nécessaire pour qu'un patient ayant bénéficié d'une **greffe à haut risque** sur deux ait une chance de normaliser sa charge ferrique. On constate cette même différence chez les enfants de moins de 16 ans (**6,4** versus **10,4 ans** ; $p = 0,046$).

On note, par ailleurs, une légère différence en ce qui concerne la normalisation de la charge ferrique après la greffe ($p=0,05$). En effet, 17 patients sur 31, soit 33,3 % des patients ayant bénéficié d'une greffe à haut risque ont normalisé leur charge ferrique tandis que les patients ayant bénéficié d'une greffe à bas risque sont 40 sur 76, soit 52,6%.

De plus, on remarque que les valeurs des ferritinémies et des évaluations données par l'IRM sont toujours un peu supérieures pour les patients ayant bénéficié de greffe à haut risque bien que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différence significative. La seule différence importante est constatée pour la période d'avant la greffe où l'on voit très nettement que les patients sur le point de bénéficier de greffe à haut risque présentent une surcharge ferrique plus importante ($p=0,0009$ pour les ferritinémies, $p < 0,0001$ pour les IRM) et qu'ils ont été davantage transfusés avant la greffe ($p < 0,0001$) (tableaux 32 à 36). On constate, par contre, qu'ils n'ont pas plus besoin de transfusions dans la première année de suivi après la greffe.

Tableau 29 : évolution de la ferritinémie chez les patients ayant bénéficié d’une greffe à haut risque et ceux ayant bénéficié d’une greffe à bas risque.

Ferritinémies En µg/L	Greffes à haut risque	Greffes à bas risque
Avant greffe (p = 0,0009)	2617 (24)	1111 (40)
0 à 1 an	2766 (29)	2286 (45)
1 à 3 ans	1465 (28)	1166 (45)
3 à 5 ans	1169 (17)	1107 (28)
5 à 10 ans	801 (16)	587 (22)
> 10 ans	520 (11)	363 (10)

Tableau 30 : évolution de l’évaluation de la charge ferrique en IRM chez patients ayant bénéficié d’une greffe à haut risque et ceux ayant bénéficié d’une greffe à bas risque.

Valeurs en IRM µmol/g de foie sec	Greffes à haut risque	Greffes à bas risque
Avant greffe (p < 0,0001)	180 (22)	72 (23)
0 à 1 an	260 (4)	260 (2)
1 à 3 ans (p = 0,043)	234 (9)	173 (22)
3 à 5 ans	157 (8)	122 (8)
5 à 10 ans	99 (11)	106 (11)
> 10 ans	68 (11)	53 (6)

Tableau 31 : nombre total de transfusions sanguines effectuées sur les différentes périodes étudiées chez patients ayant bénéficié d’une greffe à haut risque et ceux ayant bénéficié d’une greffe à bas risque.

Transfusions	Greffes à haut risque	Greffes à bas risque
Avant greffe (p < 0,0001)	33,6 (51)	15,2 (76)
0 à 1 an	16,8 (72)	16,6 (75)
1 à 3 ans	3,1 (40)	1,3 (61)
3 à 5 ans	1,5 (29)	0,8 (43)
5 à 10 ans	- 0,4 (18)	0,2 (25)
> 10 ans	- 7,4 (17)	0,4 (10)

Tableau 32 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients ayant bénéficié d’une greffe à haut risque et ceux ayant bénéficié d’une greffe à bas risque.

Transfusions	Greffes à haut risque	Greffes à bas risque
Avant greffe (p < 0,0001)	33,6 (51)	15,2 (76)
0 à 1 an (p = 0,0002)	48,4 (51)	31,9 (73)
1 à 3 ans (p = 0,0018)	52,3 (37)	32,6 (60)
3 à 5 ans (p = 0,0017)	50,3 (27)	29,8 (42)
5 à 10 ans (p = 0,035)	49,4 (18)	33,8 (24)
> 10 ans	54 (7)	37,4 (10)

Tableau 33 : moyenne annuelle des transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients ayant bénéficié d'une greffe à haut risque et ceux ayant bénéficié d'une greffe à bas risque.

Transfusions par an	Greffes à haut risque	Greffes à bas risque
Avant greffe	24,1 (51)	24,6 (76)
0 à 1 an	18,8 (51)	17,2 (73)
1 à 3 ans	11,4 (37)	8,7 (60)
3 à 5 ans (p = 0,041)	7,9 (27)	5 (42)
5 à 10 ans	4,5 (18)	3,4 (24)
> 10 ans	4,1 (7)	2,5 (10)

8. Le statut de la maladie avant greffe

Nous n’avons pas constaté de différence de surcharge ferrique après la greffe entre les patients en rémission, ou ceux qui ne sont pas en rémission au moment de la greffe, et les patients non cancéreux ou les patients en phase chronique. On note que les besoins entre les 59 patients en rémission et les 14 patients qui ne le sont pas sont identiques dans la première année après la greffe, à savoir en moyenne 15 CGR. Les besoins pour les 16 patients en phase chronique semblent un peu plus élevés : 27,2 CGR et les besoins pour les 22 patients non cancéreux semblent moins importants : 13,5 CGR, mais la différence n’est pas significative.

C’est avec le test du log rank que l’on note la seule différence significative en associant d’un côté les patients présentant une hémopathie maligne aiguë (patients en rémission ou sans rémission) et de l’autre côté les patients non cancéreux et ceux en phase chronique de leur hémopathie maligne. Cette différence apparaît nettement sur les courbes établies selon la méthode de Kaplan-Meier (Annexe 17). On note sur la courbe qu’il faut attendre **10,3 ans** pour qu’un patient présentant une **pathologie aiguë** ait une

chance sur deux de normaliser sa charge ferrique tandis qu’un délai de **4,1 ans** est nécessaire pour que les **autres patients** aient une chance sur deux de normaliser leur charge ferrique (p = 0,005). On constate cette même différence chez les enfants de moins de 16 ans (7,6 versus 4,6 ans) sans qu’elle soit statistiquement significative (p = 0,082).

Nous avons établi un tableau récapitulatif des besoins transfusionnels totaux, car s’il n’y a pas de différence clairement significative, il permet de laisser entrevoir des besoins plus importants pour les hémopathies malignes aiguës.

Tableau 34 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic selon l’évolution de la maladie au moment de la greffe.

Transfusions	Rémission complète	Non cancéreux	Phase chronique	Absence de rémission
Avant greffe (p=0,0045)	26,9 (60)	15,7 (21)	9,7 (9)	20 (31)
0 à 1 an	41,6 (54)	28,3 (21)	42,4 (11)	33,2 (28)
1 à 3 ans	44 (39)	29,4 (19)	42,1 (9)	36,8 (24)
3 à 5 ans	41,2 (32)	31,5 (12)	24,7 (3)	33,8 (20)
5 à 10 ans	41,8 (19)	28,6 (7)	(0)	39,1 (14)
> 10 ans	45,6 (8)	43,5 (4)	(0)	47,8 (5)

9. L'existence d'une surcharge importante avant la greffe

La surcharge après la greffe dépend de façon importante de la surcharge avant la greffe. Sept des 10 patients qui ne présentaient pas de surcharge avant la greffe, soit 70 %, ont normalisé leur charge ferrique après la greffe, tandis que 33 patients sur les 34 patients qui présentaient une surcharge avant la greffe, soit 97 %, l'ont conservée après la greffe ($p < 0,0001$). Il n'y a pas de différence significative de recul entre ces deux groupes.

De même, 5 des 6 patients, soit 83,3 % des patients pour lesquels nous avons pu étudier la cinétique de la charge ferrique après la greffe et qui ne présentaient pas de surcharge ferrique avant la greffe ont normalisé rapidement leur surcharge ferrique après la greffe, tandis que seulement 2 patients sur les 19 patients qui présentaient une surcharge avant la greffe, soit 10,5 %, l'ont normalisée rapidement. Aucun des patients sans surcharge avant la greffe n'a présenté une stagnation ou une aggravation de la charge ferrique, tandis que 6 des 19 patients avec surcharge avant la greffe, soit 31,6 %, n'ont pas présenté d'amélioration de leur surcharge ferrique après la greffe ($p = 0,0023$).

Cette différence apparaît aussi très clairement sur les courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe, établies selon la méthode de Kaplan-Meier ($p = 0,0003$) (Annexe 11).

10. Les hépatites

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence à cause d'un nombre trop faible de patient. On remarque que seuls 9 patients traités pour une leucémies aiguës, 1 patient pour une tumeur solide et 2 patients pour une hémoglobinopathie sont porteurs d'une hépatite virale.

On note toutefois que les ferritinémies sont plus élevées dans les groupes des patients porteurs d'une hépatite B et C.

Tableau 35 : évolution de la ferritinémie après la greffe chez les patients porteurs d'hépatite virale et les non porteurs.

Ferritinémies En µg/L	Absence d'hépatite	Hépatites B	Hépatites C
Avant greffe	1693 (70)	(0)	2350 (2)
0 à 1 an	2358 (71)	(0)	5432 (2)
1 à 3 ans	1143 (67)	346 (1)	2727 (3)
3 à 5 ans	620 (40)	230 (2)	2891 (2)
5 à 10 ans	463 (31)	190 (2)	1884 (4)
> 10 ans	458 (11)	193 (2)	429 (6)*

* Deux patients ont bénéficié d'un programme de saignée.

On remarque par ailleurs que parmi les 4 patients qui ont bénéficié d'un programme de saignées, 2 étaient porteurs de l'hépatite C. Parmi eux, un patient présentait une thalassémie majeure et a présenté une cirrhose d'évolution rapide après la greffe, et ce, malgré un traitement chélateur du fer débuté bien avant la greffe.

Les besoins transfusionnels sont identiques entre les patients porteurs d'hépatite virale et les autres.

11. La microangiopathie thrombotique

On constate que les patients qui ont présenté une microangiopathie thrombotique (MAT) ont une surcharge ferrique plus importante que les autres patients. Cette différence est particulièrement nette dans le tableau comparant les ferritinémies (tableau 39), et ce, malgré un nombre restreint de patients. Cette différence est liée à des besoins transfusionnels plus importants notamment dans la première année de suivi après la greffe ($p = 0,009$) (tableau 38 à 40). On note, par ailleurs, que les besoins transfusionnels restent plus importants dans les 3 premières années de suivi après la greffe. Aucun des 5 patients ayant présenté une MAT n'a normalisé sa charge ferrique (recul moyen de 5,6 ans). Le test du log rank n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative.

Tableau 36 : évolution de l'évaluation de la ferritinémie chez les patients ayant présenté une MAT et ceux qui n'en ont pas présenté.

Ferritinémies En $\mu\text{g/L}$	MAT	Absence de MAT
Avant greffe ($p = 0,034$)	4100 (2)	1223 (32)
0 à 1 an ($p < 0,0001$)	8054 (4)	2197 (53)
1 à 3 ans ($p < 0,0001$)	4318 (5)	1145 (53)
3 à 5 ans ($p < 0,0001$)	4323 (2)	736 (29)
5 à 10 ans ($p = 0,0002$)	3163 (2)	503 (24)
> 10 ans	1854 (1)	290 (13)

Tableau 37 : évolution de l'évaluation de la charge ferrique en IRM chez patients ayant présenté une MAT et ceux qui n'en ont pas présenté.

Valeurs en IRM µmol/g de foie sec	MAT	Absence de MAT
Avant greffe	(0)	(0)
0 à 1 an	300 (1)	252 (5)
1 à 3 ans	260 (1)	185 (25)
3 à 5 ans	(0)	(0)
5 à 10 ans	243 (2)	93 (14)
> 10 ans	190 (1)	46 (9)

Tableau 38 : nombre total de transfusions sanguines effectuées sur les différentes périodes étudiées chez patients ayant présenté une MAT et ceux qui n'en ont pas présenté.

Transfusions	MAT	Absence de MAT
Avant greffe	15 (4)	21 (72)
0 à 1 an (p = 0,009)	29 (5)	15,1 (78)
1 à 3 ans	9,8 (4)	1,3 (67)
3 à 5 ans	0 (2)	0,9 (50)
5 à 10 ans	0 (1)	- 0,5 (29)
> 10 ans	0 (1)	- 0,9 (11)

Tableau 39 : nombre total de transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez patients ayant présenté une MAT et ceux qui n'en ont pas présenté.

Transfusions	MAT	Absence de MAT
Avant greffe	15 (4)	21 (72)
0 à 1 an	43,2 (4)	36,4 (73)
1 à 3 ans	53 (4)	38,2 (64)
3 à 5 ans	57 (2)	38,2 (48)
5 à 10 ans	95 (1)	38,1 (28)
> 10 ans	95 (1)	38 (11)

Tableau 40 : moyenne annuelle des transfusions sanguines effectuées depuis le diagnostic chez les patients ayant présenté une MAT et ceux qui n'en ont pas présenté.

Transfusions par an	MAT	Absence de MAT
Avant greffe	38,3 (4)	25,8 (72)
0 à 1 an	29,1 (4)	17,1 (73)
1 à 3 ans	17,1 (4)	9,4 (64)
3 à 5 ans (p = 0,041)	11,3 (27)	6,3 (48)
5 à 10 ans	9,3 (1)	3,8 (28)
> 10 ans	8,1 (1)	2,5 (11)

12. Les autres facteurs potentiels

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres facteurs étudiés. Toutefois, nous avons pu remarquer quelques particularités.

En ce qui concerne **l'apparition de GVH**, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de surcharge ou du nombre de transfusions entre le groupe des patients ayant présenté une GVH et celui des patients qui n'en ont pas présenté. Les ferritinémies sont toujours un peu supérieures dans le groupe des patients ayant présenté une GVH, sans différence significative. Les besoins transfusionnels sont identiques dans les deux groupes autour de 16 CGR en moyenne.

Les patients les plus jeunes ont présenté moins de GVH puisque 51,2 % des enfants de moins de 8 ans ont présenté une GVH alors que 68,8 % des enfants entre 8 et 16 ans et 81,8 % des adultes en ont présenté une ($p=0,0044$).

Les patients qui ont présenté une GVH hépatique aiguë ont des ferritines un peu plus élevées mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. On constate par ailleurs que 9 des 11 patients soit 81,8 % des patients qui ont présenté une GVH hépatique aiguë avaient une incompatibilité ABO ($p=0,0026$).

Le seul patient qui a développé une GVH hépatique chronique a présenté une élévation de ses ferritinémies pendant la première année après la greffe puis a normalisé sa surcharge hépatique en moins de 4 ans. Il présentait une surcharge ferrique modérée avant la greffe.

En ce qui concerne **les conditionnements de la greffe**, nous avons constaté une différence significative de besoins transfusionnels dans la première année de greffe entre les adultes qui ont reçu un conditionnement non myéloablatif (14,3 CGR) et ceux

qui en ont reçu un conditionnement myéloablatif (25 CGR) ($p=0,0002$). Les besoins, pour les enfants de plus de 8 ans, qui ont reçu un conditionnement non myéloablatif sont de 8 CGR tandis que les besoins des enfants avec un conditionnement myéloablatif sont de 20,7 CGR, et pour les enfants de moins de 8 ans les besoins sont respectivement de 5,7 et 12,6 CGR. Mais ces différences ne sont pas significatives du fait d'un nombre insuffisant de patients. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les patients recevant une ICT et ceux qui n'en reçoivent pas, qu'elle soit fractionnée ou non.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour **les différents médicaments utilisés en prophylaxie**. En ce qui concerne la prostaglandine E1, nous avons retrouvé une différence significative entre les patients en ayant reçu et ceux qui n'en avaient pas reçu. Toutefois, il existe une différence importante de recul entre ces deux catégories de patients liée au fait que la prostaglandine E1 n'est plus utilisée depuis plusieurs années pour la prophylaxie de la MVO. En incluant uniquement les patients dont le recul est compris entre 3 et 10 ans, on ne constate plus de différence. Le nombre de patients est alors à peu près équivalent.

En ce qui concerne les **infections à CMV**, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence de surcharge après la greffe. Par contre, il semblerait que les patients CMV (–) améliorent plus rapidement leurs charges ferriques. On retrouve cette différence grâce à l'étude de la cinétique de la courbe ($p = 0,014$) et au test du log rank ($p = 0,013$). Cette différence est aussi retrouvée pour les patients dont le donneur est CMV (+) ($p = 0,048$), mais le test du log rank ne montre alors pas de différence significative. Toutefois le nombre de patients est peu important et cette différence peut être liée à d'autres facteurs.

Pour **les infections à adénovirus**, aucune différence n'a été mise en évidence. On constate uniquement que ce sont les patients ayant bénéficié d'une greffe à haut risque qui présentent le plus d'infections à adénovirus ($p = 0,044$). Par ailleurs, dans notre étude, 50 % des patients ayant bénéficié de greffes de sang placentaire et 30 % de ceux ayant bénéficié de greffes non apparentées ont présenté une infection à adénovirus alors que seulement 8,5 % des patients ayant bénéficié de greffes génoidentiques en ont présenté une.

En ce qui concerne **l'apparition d'une MVO**, on constate que 80 % des patients qui ont présenté une MAT en ont présenté une. Ils représentent 18,2 % des patients ayant présenté une MVO. On note des valeurs de ferritinémies et d'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM toujours un peu supérieures chez les patients ayant présenté une MVO mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

Nous n'avons pas constaté de différence significative en ce qui concerne le syndrome d'hyperperméabilité capillaire mais seuls 4 patients dans notre étude ont présenté ce syndrome.

E. Analyse multivariée (modèle de Cox)

Comme nous avons étudié principalement la normalisation de la charge ferrique après la greffe, évènement fortement lié au temps et que cet évènement ne s'est pas forcément produit chez l'ensemble de nos patients au moment de la date de point, les méthodes d'analyse les plus informatives sont les tests du log rank. Nous avons donc accordé dans notre discussion plus d'importance à ces tests et nous avons réalisé l'étude multifactorielle uniquement pour ces tests. Elle a été effectuée dans un premier temps chez l'ensemble de nos patients, et secondairement uniquement chez les enfants de moins de 16 ans. Le risque relatif (RR) est ici inférieur à 1 car nous avons étudié la probabilité d'être encore en surcharge après la greffe, l'évènement étudié étant la normalisation de la charge ferrique.

Nous avons retrouvé que les facteurs indépendants diminuant les chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe **chez l'ensemble des patients** sont :

- Plus de 20 **transfusions de CGR avant la greffe** ($p = 0,009$; $RR = 0,30$; IC [0,122 ; 0,741]).
- **Le sexe féminin** ($p < 0,001$; $RR = 0,23$; IC [0,096 ; 0,549]).
- **L'incompatibilité ABO** mineure ou majeure ($p = 0,006$; $RR = 0,20$; IC [0,063 ; 0,631]).

Les facteurs qui n'ont pas été retrouvés significatifs dans ce modèle de Cox sont : l'âge inférieur à 8 ans ($p = 0,139$), les greffes à haut risque ($p = 0,526$), le diagnostic ($p = 0,778$), et le nombre de transfusions de CGR après la greffe ($p = 0,775$).

Les facteurs indépendants qui diminuent les chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe **chez les enfants de moins de 16 ans** sont :

- Plus de 20 **transfusions de CGR avant la greffe** ($p = 0,0126$; $RR = 0,25$; $IC [0,086 ; 0,745]$).
- **Le sexe féminin** ($p = 0,016$; $RR = 0,32$; $IC [0,126 ; 0,811]$).
- **L'incompatibilité ABO** mineure ou majeure ($p = 0,006$; $RR = 0,15$; $IC [0,037 ; 0,582]$).
- Et **l'âge > 8 ans** ($p = 0,07$; $RR = 0,41$; $IC [0,155 ; 1,077]$).

Les facteurs qui n'ont pas été retrouvé significatifs dans ce modèle de Cox sont : les greffes à haut risque ($p = 0,431$), le diagnostic ($p = 0,889$), et le nombre de transfusions de CGR.

La taille importante des intervalles de confiance montre le manque de puissance de notre étude.

F. L'efficacité des traitements proposés

La plupart des patients présentant une hémoglobinopathie ont bénéficié d'un traitement chélateur du fer **avant la greffe**, ce qui leur permet de ne pas présenter une surcharge trop importante avant la greffe. En effet, on constate qu'ils présentent une moyenne des ferritinémies à $1278 \mu\text{g/L}$, inférieure à celle de nombreuses autres pathologies comme les leucémies aiguës, les LMC, les syndromes myélodysplasiques ou les tumeurs solides. Ils ont pourtant reçu un grand nombre de transfusions sanguines avant la greffe (37 CGR en moyenne).

Cinq patients ont dû être traités par saignées **après la greffe** car ils conservaient une surcharge tardive plus de 5 ans après la greffe, sévère (ferritinémie > 2000 µg/L, ou évaluation de la charge ferrique en IRM > 200 µmol/g de foie sec) et ils présentaient d'autres facteurs de risque (porteur d'hépatite C, infection à adénovirus, hépatite cytolytique chronique avec transaminases > 5 fois la normale). A chaque fois que le traitement a été mis en route, nous avons constaté une amélioration des transaminases qui sont toutes descendues à des valeurs inférieures à 2 fois la normale.

Le premier patient a bénéficié d'une autogreffe à l'âge de 4 ans dans le cadre du traitement d'une LAL alors en deuxième rémission complète. Il a présenté 11 ans après la greffe un hépatocarcinome qui a été opéré. L'examen anatomopathologique a trouvé une hémosidérose importante ainsi qu'une fibrose hépatique. Un programme de saignées (6 ml/kg, 2 fois par mois) a été conduit après l'intervention chirurgicale pendant 11 mois au total permettant de ramener la ferritinémie de 1610 à 640 µg/L, ce qui représente un seuil supérieur à environ 2 fois la normale mais il n'y aurait pas de conséquences cliniques à ces taux (LUCARELLI G. 1993).

Un deuxième patient a bénéficié d'une autogreffe à l'âge de 14 ans dans le cadre du traitement d'une LAM alors en deuxième rémission complète. Ce patient était porteur d'une hépatite C et un traitement par Interféron a été réalisé sans succès. Il a bénéficié d'un programme de saignées (6 ml/kg, 2 fois par mois) 9 ans après la greffe pendant une durée totale de 8 mois permettant de ramener la ferritinémie de 1990 à 220 µg/L. L'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM est passée de 190 à 30 µmol/g de foie sec. Ce patient a donc totalement normalisé sa surcharge ferrique avec le programme de saignées.

Une troisième patiente a bénéficié d'une allogreffe de moelle génoidentique à l'âge de 18 ans dans le cadre du traitement d'une LAL et elle était alors en deuxième

rémission complète. Elle a bénéficié d'un programme de saignées 9 ans après la greffe pendant une durée totale de 16 mois permettant de ramener la ferritinémie de 3560 à 770 $\mu\text{g/L}$. L'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM est passée de 290 à 220 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec. On remarque la décroissance régulière de la ferritinémie au cours du programme de saignée (cf. courbe en annexe 18). On note par ailleurs des valeurs supérieures en IRM par rapport aux ferritinémies. Il semblerait que la surcharge ferrique au niveau parenchymateux mette plus de temps à se normaliser que les ferritinémies.

Une quatrième patiente, porteuse du virus de l'hépatite C, a bénéficié d'une allogreffe de moelle génoidentique à l'âge de 16 ans pour traitement d'une thalassémie majeure. Elle avait bénéficié avant la greffe d'un traitement chélateur du fer par DESFERAL®. Un programme de saignées a été débuté 3 ans après la greffe mais ce traitement était mal supporté par la patiente et n'a pas pu être réalisé de façon optimale. Il a duré pendant 2 ans et demi et a permis une diminution de la ferritinémie de 4420 à 3310 $\mu\text{g/L}$. Le traitement par DESFERAL® a donc dû être repris. Cette patiente a toutefois présenté une évolution vers la cirrhose hépatique en moins de 7 ans après la greffe.

Un cinquième patient ayant présenté un neuroblastome a dû bénéficier d'un traitement par saignées, de courte durée, permettant une amélioration rapide de sa surcharge ferrique.

On constate donc sur ces exemples que ces traitements très astreignants sont parfois mal tolérés et qu'ils sont d'efficacité variable selon les patients.

IV. Discussions

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

Cette corrélation a déjà été mise en évidence par de nombreux auteurs qui ont principalement étudié la sensibilité et la spécificité de l'IRM, en comparant le plus souvent les valeurs de l'IRM avec des dosages du fer réalisés sur des biopsies hépatiques, nécessaires lors du suivi des patients.

De nombreuses études ont été réalisées chez des patients présentant une hémochromatose génétique, maladie modèle de surcharge ferrique, en comparant fréquemment leurs pathologies à celles d'autres patients atteints de maladies chroniques hépatiques.

Dans leur étude, publiée en 1993, incluant 20 patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive, 28 patients avec une hépatite chronique ou une cirrhose et 10 patients avec une hémochromatose génétique ou une hémochromatose secondaire, Rocchi et al. ont mis en évidence une corrélation entre la diminution du temps de relaxation des protons et la charge ferrique au niveau des biopsies ($n = 17$, $r = 0,62$, $p = 0,008$) (ROCCHI E. 1993).

Guyader et al. ont mis en évidence, en 1992, une corrélation entre la concentration en fer dosée sur des biopsies hépatiques et les valeurs données par l'IRM. Ils ont confronté, pour cela, les cas de 23 patients présentant une hémochromatose génétique avec ceux de 24 patients sans surcharge ferrique (GUYADER D. 1992). Les mêmes auteurs ont poursuivi leur étude sur 77 patients (67 patients présentant une

surcharge hépatique ferrique et 10 patients n'en présentant pas). Ils comparèrent les différentes séquences d'IRM afin de déterminer les plus performantes et confirmèrent cette corrélation (r compris entre 0,84 et 0,95 selon les séquences, $p = 0,0001$) (GANDON Y. 1994).

Thomsen et al. ont aussi étudié, chez des donneurs de sang chez lesquels ils avaient trouvé une ferritinémie initialement élevée, différentes séquences en IRM pour déterminer la plus sensible. Ils trouvèrent une très nette corrélation entre la diminution de l'intensité du signal en écho de gradient et la concentration hépatique en fer ($r = 90$, $p = 0,001$) (THOMSEN C. 1992)

Plus récemment, en 1997, Ernst et al. ont confirmé la corrélation entre les valeurs données par l'IRM et les concentrations hépatiques en fer obtenues lors de biopsies hépatiques réalisées chez 58 patients porteurs d'hémochromatose. Ils constatèrent que les séquences en écho de gradient pondérées en T2 donnaient de meilleurs résultats pour les surcharges inférieures à 100 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec ($r = 0,71$) et que les séquences en écho de gradient pondérées en T1 en donnaient de meilleurs pour les surcharges comprises entre 100 et 324 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec ($r = 0,67$) (ERNST O. 1997).

En 1999, Bonkovsky et al. ont réalisé la même étude sur 15 patients porteurs d'hémochromatose génétique, 16 patients porteurs d'hépatite virale, 5 patients porteurs d'une maladie hépatique alcoolique et 2 patients porteurs d'une stéatose hépatique. Ils ont mis en évidence de nouveau une forte corrélation ($r = 0,94$) (BONKOVSKY HL. 1999).

Cette corrélation a aussi été étudiée chez des patients présentant d'autres pathologies. Kim et al. ont comparé différents dosages de ferritinémie chez un même

patient (le plus récent, la moyenne de toutes les ferritinémies, le plus bas, le plus haut) et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer chez 80 patients porteurs d'hépatite virale chronique (58 patients porteurs d'une hépatite B, 11 porteurs d'une hépatite C et 11 présentant les deux), 9 patients avec un hépatocarcinome localisé et 77 patients porteurs de cirrhose hépatique. La corrélation entre les valeurs de l'IRM et les ferritinémies était la plus forte pour les valeurs moyennes de ferritinémie ($r = 0,487$, $p < 0,001$) (KIM MJ. 2001).

D'autres auteurs, Papakonstantinou et al., ont comparé chez 40 patients thalassémiques l'évaluation de la charge ferrique en IRM avec les ferritinémies et les concentrations en fer obtenues sur des biopsies hépatiques. Ils ont montré que les valeurs évaluées par l'IRM avaient une excellente corrélation non seulement avec les concentrations hépatiques ferriques ($r = 0,97$) mais aussi avec les ferritinémies ($r = 0,84$). Ils ont aussi montré que chez les patients porteurs d'une hépatite, les valeurs des ferritinémies étaient plus élevées pour une même surcharge hépatique en fer et ils ont conclu que dans ce cas précis, la ferritinémie n'était pas représentative de la charge ferrique (PAPAKONSTANTINOUG. 1995).

De même, Riggio et al. n'ont pas retrouvé de corrélation entre la ferritinémie et la concentration hépatique en fer chez 81 patients porteurs d'hépatite C. Quarante pour cent des patients qu'ils ont étudiés présentaient des dosages de ferritine élevés mais seulement 10 % de ces patients présentaient réellement une surcharge sur les biopsies hépatiques. Ils en conclurent que les marqueurs sériques ne permettaient pas d'évaluer la charge hépatique ferrique chez les patients porteurs d'hépatite C. Ils étudièrent, par ailleurs, les concentrations hépatiques en fer chez 7 patients qui répondaient bien au traitement par interféron, chez 7 patients qui y ont répondu sur une courte durée et chez

14 patients qui n'ont pas bien répondu, mais ils ne constatèrent pas de différence de concentration hépatique en fer entre ces patients (RIGGIO O. 1997).

A notre connaissance, une seule étude a comparé l'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM et les dosages de ferritine chez les patients ayant bénéficié une greffe de CSH. Il s'agit de celle effectuée par Kornreich et al. qui ont comparé ces deux examens chez 7 enfants autogreffés. Ils n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre ces deux examens (KORNREICH L. 1997). Toutefois, le nombre de patients étudiés est très réduit et 2 des 7 enfants ont été autogreffés pour un neuroblastome. Or, comme le soulignent les auteurs, les neuroblastomes peuvent sécréter de la ferritine. Elle constitue d'ailleurs l'un des marqueurs de croissance rapide de la tumeur (PIZZO PA. 2002).

Dans notre étude portant sur un plus grand nombre de patients, une forte corrélation entre la ferritinémie et l'évaluation en IRM de la concentration hépatique en fer a pu être retrouvée, et ce, pour chacune des périodes définies dans notre étude. De façon ponctuelle, nous avons constaté de flagrantes discordances : elles n'ont toutefois pas empêché les tests statistiques d'être significatifs. On note, par ailleurs, en toute logique, que c'est pour la période de suivi d'un an après la greffe où peu d'IRM hépatiques ont été réalisées, que le degré de significativité est le plus petit ($p = 0,01$) car seuls 7 patients sont concernés par cette étude à cette période.

Cette corrélation est constatée dans un grand nombre de pathologies présentant une surcharge hépatique ferrique, qu'il s'agisse d'hémochromatose primaire ou secondaire. Il y a donc peu de raisons que cela diffère pour les patients ayant bénéficié de greffes de CSH. Il ne faut cependant pas se fier uniquement aux ferritinémies. Dans

certaines pathologies hépatiques notamment en ce qui concerne les hépatites C, comme l'a démontré l'étude de Riggio et al., ainsi que dans certaines pathologies inflammatoires, la ferritinémie peut surévaluer la charge ferrique.

L'IRM constitue donc un bon examen non invasif pour déterminer la charge ferrique d'un patient mais la méthode de référence continue d'être actuellement le dosage biochimique du fer sur des biopsies hépatiques. Il reste à améliorer les connaissances en IRM afin de pouvoir mieux évaluer la charge ferrique au niveau splénique, pancréatique, cardiaque mais aussi cérébral, notamment afin de déterminer le rôle du fer dans d'autres pathologies, notamment certaines maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique.

De nouvelles méthodes non invasives sont en cours de développement, en particulier la susceptométrie biomagnétique mais sa complexité, son coût et les difficultés techniques qu'elle présente rendent pour l'instant son utilisation quotidienne impossible. Toutefois, le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases a encouragé la poursuite des études dans ce domaine (NIELSEN P. 2000; BRITTENHAM GM. 2003).

B. Prévalence de la surcharge en fer avant la greffe

Dans notre étude, on constate que 77,6 % des patients étudiés avant la greffe présentent une surcharge en fer.

Azar et al. ont voulu étudier, en 1996, la sévérité et le mécanisme des atteintes hépatiques chez les patients bénéficiant de greffes de moelles allogéniques. Pour cela,

ils ont réalisé de manière systématique une biopsie hépatique avant la greffe chez 25 patients dont 11 avaient une hépatite chronique virale. Ils ont alors retrouvé une sidérose hépatique chez 76 % de leurs patients, ainsi que de nombreuses autres atteintes : anomalies des canaux biliaires (48%), anomalies des veines centro-lobulaires (24%), fibroses au niveau des sinusoides (52%), fibroses portales (88%), nécroses portales (52%) (AZAR N. 1996). La proportion de leurs patients avec une surcharge ferrique était comparable à la nôtre.

Cette prévalence importante montre bien que les patients nécessitant une greffe médullaire ont souvent déjà un lourd passé de traitements, comprenant notamment des transfusions sanguines. Ils ne sont pas indemnes de surcharge hépatique et des traitements qu'ils ont reçu, comme le montre l'étude d'Azar et al.

C. Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer avant la greffe

Parmi les différents facteurs que nous avons étudiés, un grand nombre ne se sont pas révélés déterminants. C'est pourquoi, nous discuterons principalement les facteurs pour lesquels il a été retrouvé une différence significative.

1. L'âge

L'importance de la surcharge ferrique semble être variable selon l'âge des patients puisque l'on constate que les enfants en bas âge présentent moins de

surcharge avant la greffe que les plus âgés (cf. p. 57). Cinquante pour cent des enfants de 0 à 8 ans, 84,6 % enfants de 8 à 16 ans et 85,4 % des adultes en présentent une.

Une explication relativement simple peut être donnée. Les besoins en fer sont approximativement les mêmes à tous les âges de la vie, soit environ 10 mg de fer par jour, y compris pour les nourrissons (PAUNIER L. 1996), sauf les femmes en période d'activité génitale qui ont des besoins doubles en raison des menstruations et des grossesses. Par voie parentérale, les besoins sont dix fois moins importants car l'absorption digestive du fer n'est normalement que de 10 %. Rapportés au poids de l'enfant, ils sont donc beaucoup plus importants que les besoins des adultes. Faisons une démonstration à partir du nombre moyen de poches de CGR transfusées. Un litre de sang apporte en moyenne 750 mg de fer et une poche de 400 mL de sang apporte 300 mg de fer (KORNREICH L. 1997; Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2002). Les enfants de moins de 8 ans ont été transfusés 13,3 fois en moyenne avant la greffe. Or nous leur apportons en moyenne 15 mL de sang par kg (calcul habituel de la quantité nécessaire à transfuser en mL : $\Delta\text{Hb en g} \times 3 \times \text{poids de l'enfant}$ soit 15 mL / kg pour ramener un taux d'hémoglobine de 7g à 12 g). Ils ont donc reçu ($13,3 \times 15 =$) 200 mL de sang par kg. Cela correspond pour un **enfant de 1 an**, de 10 kg, à 2000 mL de sang donc de 1500 mg de fer, soit ses besoins journaliers de **1500 jours (4,1 ans)**. Pour un **enfant de 6 ans** de 20 kg, cela correspond à 4000 mL de sang donc à 3000 mg de fer, soit ses besoins journaliers de **3000 jours (8,2 ans)**. Les **adultes** ont été transfusés en moyenne de 28,8 CGR soit environ de ($28,8 \times 300 =$) 8640 mg de fer, ce qui correspond pour eux à **8640 jours** de leurs besoins journaliers (**23,6 ans**). Cela représente 5,7 fois plus pour un adulte que pour un enfant de 1 an. On comprend donc que les enfants, même s'ils sont transfusés autant que les adultes en quantité

rapportée au poids, présentent moins de surcharge. Proportionnellement à leur poids, leurs besoins en fer sont beaucoup plus importants.

On constate par ailleurs que les enfants en bas âge présentent des pathologies un peu différentes de celles présentées par les patients plus âgés. En effet, dans notre étude, les 6 patients greffés pour une maladie congénitale ont tous moins de 8 ans ainsi que 3 des 5 patients présentant un déficit immunitaire. Ces pathologies ne nécessitent que peu de transfusions avant la greffe. Mais les enfants de moins de 8 ans sont aussi proportionnellement plus nombreux à présenter une tumeur solide (9/19), pathologies demandant davantage de transfusions.

2. Le nombre de transfusions

C'est probablement le facteur prégreffe **le plus important** intervenant dans la surcharge en fer, et il intervient aussi de façon importante dans la surcharge après la greffe.

Les surcharges en fer secondaires aux transfusions sont bien connues dans de nombreuses pathologies. La plus étudiée est certainement la thalassémie majeure qui présente une surcharge ferrique extrêmement importante, secondaire à une augmentation de l'absorption digestive en fer et aux apports transfusionnels. En effet, une augmentation de l'absorption digestive qui a été clairement mise en évidence chez les patients atteints d'une forme intermédiaire de thalassémie ne nécessitant pas de transfusion : elle serait due à la dysérythropoïèse que présentent ces patients. D'autre part, de nombreuses transfusions sanguines sont nécessaires dans le traitement conventionnel de ces maladies. On estime qu'un adulte thalassémique qui n'est pas transfusé accumule 2 à 5 g de fer par an et que cette surcharge est doublée en cas de programme transfusionnel, sans traitement chélateur du fer. Il accumule donc sur 10 ans

environ 1 g de fer par kg (EID Nada 2000). Les conséquences cliniques d'une telle surcharge sont importantes. Nous les avons décrites en introduction (BRITTENHAM GM. 1994; ANGELUCCI E. 2000; KUSHNER J P. 2001).

Cette surcharge ferrique secondaire a aussi été bien étudiée chez les patients drépanocytaires. Files et al. ont étudié l'évolution des ferritinémies en fonction des transfusions reçues chez 61 enfants drépanocytaires qu'ils suivaient régulièrement. Au départ, tous les enfants avaient une ferritinémie inférieure à 500 µg/L. Ils ont constaté que chez un même patient la ferritinémie augmentait de façon linéaire par rapport au nombre cumulatif des transfusions. Mais, il est apparu aussi que l'importance de cette augmentation était variable d'un sujet à l'autre. Par ailleurs, ils ont constaté un ralentissement de l'augmentation de la ferritinémie lorsque le volume de sang transfusé atteignait 250 mL/kg (FILES B. 2002).

Chez des enfants autogreffés, Kornreich et al. ont retrouvé une corrélation entre les concentrations hépatiques en fer et le nombre de transfusions sanguines ($p < 0,01$) (KORNREICH L. 1997).

Dans notre étude, on constate qu'il existe une meilleure corrélation entre les valeurs données par l'IRM et le nombre total de transfusions réalisées depuis le diagnostic ($r = 0,70$, $p < 0,0001$) qu'entre les valeurs de l'IRM et les moyennes annuelles des transfusions réalisées avant la greffe ($r = 0,32$, $p = 0,02$). Ce résultat est inversé pour les ferritinémies. La corrélation est supérieure entre les ferritinémies et les moyennes annuelles des transfusions réalisées avant la greffe ($r = 0,51$, $p < 0,0001$), plutôt qu'entre les ferritinémies et le nombre total de transfusions réalisées ($r = 0,48$, $p = 0,0001$).

Nous avons par ailleurs constaté une discordance nette entre les valeurs données par l'IRM et les ferritinémies, pour cinq patients, principalement des adultes.

	Ferritinémie	Valeurs en IRM	Nombre de transfusions	Moyenne annuelle de transfusions	Diagnostic
	Normale 20-300 µg/L	< 36 µmol/g de foie sec			
Adulte	667	30	10	10	Myélome
Adulte	310	10	10	30	LAM
Adulte	3610	0	25	18,8	Lymphome
Adulte	4280	30	43	32,5	LAM
Enfant	1640	30	20	17,5	Lymphome

Cette différence peut éventuellement s'expliquer par l'existence d'une surcharge ferrique préférentielle au niveau du système réticulo-endothélial (SRE). On estime habituellement que le SRE est capable chez un adulte d'absorber 5 à 8 g de fer, soit environ 40 transfusions sanguines, avant que n'apparaissent des dépôts parenchymateux. Ce qui correspond environ à la quantité reçue par ces patients. Cette surcharge ferrique provoquerait une augmentation de la ferritine alors que l'IRM resterait normale en absence de dépôts hépatiques. Cette distinction entre la surcharge du SRE et celle des organes est habituelle. On considère que les surcharges ferriques secondaires aux transfusions sanguines sont d'abord responsables d'une surcharge du SRE, tandis que les surcharges ferriques dues à l'hémochromatose génétique sont responsables plutôt de dépôts parenchymateux. Cette distinction peut se faire sur l'IRM : une baisse importante du signal splénique est habituelle dans les surcharges secondaires car les dépôts de fer se font au niveau du SRE, tandis que le signal splénique est habituellement conservé dans les hémochromatoses génétiques puisque la surcharge est alors essentiellement parenchymateuse, sauf en cas de surcharge très

importante. Yoon et al. ont étudié en 1994, en IRM, 3 patients présentant une surcharge ferrique due aux transfusions, et 2 patients porteurs d'une hémochromatose génétique. Tous les patients en surcharge ferrique secondaire aux transfusions présentaient une diminution du signal au niveau de la rate, tandis que les patients hémochromatosiques présentaient un signal splénique normal (YOON DY. 1994).

D'autres auteurs font aussi cette distinction en tenant compte du signal au niveau du pancréas. Siegelman et al. ont comparé , en 1991, les valeurs données par des IRM chez 5 patients hémochromatosiques et 16 patients présentant une surcharge ferrique secondaire. Tous les patients présentant une hémochromatose génétique avaient une diminution du signal au niveau du pancréas (atteinte parenchymateuse) mais un seul présentait une hypo-intensité au niveau de la rate. Par contre, tous les autres patients présentaient une diminution de l'intensité du signal au niveau splénique et seulement 3 patients présentaient une hypo-intensité au niveau de pancréas (SIEGELMAN ES. 1991).

Cette distinction est importante car on considère que seule la surcharge ferrique parenchymateuse est responsable de dommages tissulaires importants, qui provoquent les atteintes cliniques que nous avons vues dans l'hémochromatose génétique, tandis que la seule surcharge ferrique du SRE n'en provoque pas. Par ailleurs, c'est le fer libre non lié à la transferrine qui est toxique pour les cellules. Or les traitements chélateurs du fer sont capables de fixer de façon covalente uniquement le fer non lié à la transferrine. D'où l'importance de réaliser un test au DESFERAL® (recueil du fer excrété dans les urines après une dose intraveineuse de ce médicament) avant de débiter un traitement chélateur de fer. Il a d'ailleurs été montré que l'amélioration de la fonction cardiaque chez des patients thalassémiques étaient beaucoup plus rapide que ne le laissait

supposer la simple diminution de la charge ferrique, liée probablement en fait à une diminution première du fer libre, cardiotoxique.

La différence constatée peut aussi être liée à un phénomène inflammatoire ou infectieux qui fait augmenter la ferritinémie sans qu'il y ait de surcharge hépatique ferrique.

Par contre, nous avons pu déterminer qu'un seuil de transfusion de plus de 20 transfusions avant la greffe semblait prédictif, de façon indépendante, d'une surcharge ferrique après la greffe, bien plus que le nombre de transfusions réalisées après la greffe. Nous avons d'ailleurs constaté que les patients étaient en moyenne davantage transfusés avant la greffe qu'après la greffe. Cela montre l'importance à accorder à la surcharge en fer avant la greffe et de ne pas attendre la greffe pour s'en préoccuper.

Comme nous le verrons plus loin, le nombre de transfusions est un facteur important que l'on peut trouver lié à de nombreux autres facteurs pour lesquels on constate une différence significative.

3. Le diagnostic

La proportion des patients présentant une surcharge ferrique avant greffe est très différente selon les diagnostics.

En ce qui concerne les **leucémies aiguës**, plusieurs articles ont été publiés sur la persistance de surcharges ferriques chez des patients ayant été traités pour des LAL sans greffe de moelle.

Halonen et al. ont publié en 2003 deux articles portant sur probablement la même population d'enfants traités pour des LAL. Pour leur étude, ils ont réalisé des

biopsies hépatiques chez 30 enfants en fin de traitement afin d'évaluer la charge ferrique. Ils ont en même temps réalisé des dosages de la ferritine et du récepteur soluble à la transferrine. Ils ont alors constaté que 19 des 30 enfants, soit 63 % des enfants suivis, avaient une surcharge ferrique modérée en fin de traitement. Cette surcharge était d'ailleurs corrélée au nombre de transfusions reçues par ces enfants, ainsi qu'à la ferritinémie et à un moindre degré au récepteur soluble de la transferrine. Ils ont continué à suivre 22 de ces enfants, entre 1 et 3 ans, en pratiquant des dosages sériques de ferritine. Ils ont constaté alors que 3 d'entre eux, soit 14 %, conservaient une surcharge ferrique supérieure à 1000 µg/L à 3 ans après l'arrêt de tout traitement (HALONEN P. 2003). Dans leur second article, ils ont davantage insisté sur les données anatomopathologiques des biopsies, notamment sur les profils lipidiques qui ont pu être réalisés chez 27 enfants. Il est constaté que 25 enfants, soit 93 % des enfants étudiés, présentaient une stéatose hépatique. Dix neuf enfants avaient une surcharge hépatique ferrique, soit 70 % des enfants, et 14 enfants, soit 52 %, présentaient les deux. Trois d'entre eux, soit 11%, présentaient une fibrose portale ou périphérique. Il n'y avait pas de cas d'hépatite ou de cirrhose. Ils ont aussi constaté que les enfants qui présentaient une stéatose hépatique ou une surcharge ferrique la plus importante étaient aussi les enfants qui présentaient une plus grande perturbation du bilan lipidique sanguin (cholestérol total, LDL-cholestérol) et des enzymes hépatiques (ALAT souvent autour de 300 U/L chez les enfants présentant une fibrose) ($p = 0,04$) (HALONEN P. 2003).

En ce qui concerne les adultes, Barton et al. estiment, dans un article publié en 2000, qu'environ 15 à 20 % des adultes traités pour une LAL sans greffe médullaire et en rémission présentent une surcharge hépatique à long terme (BARTON JC. 2000). Ils ont suivi 5 adultes qui présentaient une surcharge ferrique secondaire liée aux transfusions réalisées durant le traitement. Ces patients avaient une ferritinémie élevée,

une augmentation des grains de fer au niveau des macrophages médullaires et au niveau des cellules de Kupffer et des hépatocytes, des enzymes hépatiques élevées, une hyperpigmentation cutanée. Après un traitement par saignées, ces patients ont rapidement normalisé l'ensemble de leurs anomalies cliniques et biologiques, confirmant ainsi que la surcharge ferrique était à l'origine de ces perturbations. Ils insistèrent sur l'efficacité du traitement par saignées lorsque le taux d'hémoglobine des patients le permet.

Il est à noter que les **neuroblastomes** peuvent sécréter la ferritine (PIZZO PA. 2002). Toutefois ce facteur ne doit pas jouer puisque les patients sont en principe en rémission complète au moment de la greffe.

En ce qui concerne les **syndromes myélodysplasiques**, des auteurs hongrois, Varkonyi et al. ont constaté une incidence importante des mutations des gènes de la protéine HFE chez leurs patients myélodysplasiques. Sur 50 patients étudiés, 24 étaient hétérozygotes et 2 étaient homozygotes pour la mutation (VARKONYI J. 2003). Toutefois, ces résultats sont difficilement transposables à notre population.

En ce qui concerne les **hémoglobinopathies**, nous avons vu qu'elles présentent une surcharge ferrique importante liée aux transfusions mais aussi d'une absorption intestinale accrue. On observe chez nos patients une surcharge relativement modérée, grâce à l'utilisation de traitements chélateurs du fer, avec une moyenne des ferritinémies à 1278 µg/L. Un seul de ces patients, porteur d'une drépanocytose, a bénéficié d'une IRM hépatique avant la greffe et il présentait une surcharge majeure (190 µmol/g de foie sec). Il faut savoir aussi que la ferritinémie peut s'élever après une crise vaso-

occlusive mais ce facteur ne joue plus après la greffe (PORTER JB. 2001). Il s'agit d'un groupe de patients très à risque de surcharge après la greffe qu'il convient de bien surveiller après la greffe et de traiter précocement (LUCARELLI G. 2002). Nous reparlerons de ces patients dans le chapitre « Qui traiter ? » (cf p 141).

Les différences de surcharge selon les diagnostics s'expliquent principalement par le nombre de transfusions sanguines. Il existe une différence significative entre les diagnostics et le nombre de transfusions sanguines d'une part ($p < 0,001$) et entre les diagnostics et la moyenne annuelle de transfusions d'autre part ($p < 0,001$). On remarque aisément dans le tableau indiquant les résultats obtenus sur les patients pour lesquels on disposait à la fois d'une évaluation de la charge ferrique et de la totalité du nombre de transfusions effectuées avant la greffe (cf p 49), que les patients ne présentant pas de surcharge ferrique (LMC, Maladies congénitales, Déficits immunitaires) sont ceux qui ont été le moins transfusés. A l'inverse, les patients présentant une charge ferrique élevée (leucémies aiguës, tumeurs solides, syndromes myélodysplasiques, lymphomes, hémoglobinopathies) sont ceux qui ont été le plus transfusés. Les patients porteurs d'une aplasie médullaire présentent une surcharge ferrique modérée car ils ont reçu en moyenne 10 transfusions sanguines. En effet, on les transfuse actuellement le moins possible avant la greffe car on a remarqué que cela en améliorait le pronostic (PASSWEG JR. 1997).

Il existe donc des différences de surcharge ferrique avant la greffe selon les diagnostics, liées principalement aux transfusions. Nous n'avons pas pu mettre en évidence par l'analyse multivariée de diagnostic qui serait prédictif d'une surcharge ferrique après la greffe.

4. Le facteur de risque prégreffe

Alors que l'on s'attendait à constater une différence entre les patients devant bénéficier d'une greffe à haut risque et ceux devant bénéficier d'une greffe à bas risque, du fait de la pathologie plus importante des greffes à haut risque, nous n'avons pas pu le démontrer. Les greffes à haut risque sont déterminées par les maladies malignes et le statut de la maladie à la greffe, au-delà de la première rémission complète pour les hémopathies, au-delà de la phase chronique pour les LMC, ou en rémission partielle pour les tumeurs solides. Toutefois, on constate une tendance à la significativité ($p = 0,063$). Par ailleurs, nous avons pu montrer de façon significative que les patients du groupe à haut risque présentaient une ferritinémie ($p = 0,0009$) et une évaluation de la concentration hépatique en fer en IRM ($p < 0,0001$) beaucoup plus élevées que le groupe des patients à bas risque avant la greffe. Cela s'explique par le fait que sont inclus dans le groupe des greffes à haut risque les patients présentant une leucémie aiguë, un lymphome, une tumeur solide ou une LMC qui n'évolue pas favorablement. Ces quatre pathologies constituent respectivement 63,6 %, 7,6 %, 12,1 % et 10,6 % des patients du groupe à haut risque. Par contre, il ne s'agit pas d'un facteur indépendant prédisposant à la surcharge après la greffe en analyse multivariée.

Là encore, le facteur déterminant semble être le nombre de transfusions. On constate que les patients du groupe à haut risque reçoivent en moyenne 33,6 CGR avant la greffe contre 15,2 CGR pour le groupe à bas risque et cette différence est très significative ($p < 0,0001$). Par contre, nous ne constatons pas de différences en ce qui concerne la moyenne annuelle du nombre de transfusions (24,1 CGR/an versus 24,6 CGR/an). Cela est dû probablement au fait que les patients devant bénéficier d'une greffe à haut risque sont traités plus longtemps avant la greffe. On note que dans le groupe des patients pour lesquels nous disposons du nombre de transfusions, le délai

moyen entre le diagnostic et la greffe est de 2,4 ans pour le groupe des 51 greffes à haut risque alors qu'il est de 1,8 ans pour le groupe des 76 greffes à bas risque ($p=0,0002$). Si l'on prend l'ensemble des patients dont on dispose des données concernant les greffes à haut risque ou bas risque, cette différence persiste : 2,6 ans ($n=66$) versus 2,2 ans ($n=92$) ($p=0,0002$). Les patients nécessitant une greffe à haut risque sont donc traités plus longtemps avant la greffe, ce qui fait qu'ils ne reçoivent pas plus de transfusion sanguine en moyenne par an que les patients du groupe à bas risque, mais du fait d'une durée de traitement plus long avant la greffe, et donc d'une quantité de poches transfusées plus importante, ils présentent une surcharge ferrique plus importante. Il est logique que pour ces patients le délai entre le diagnostic et la greffe soit plus long car ce sont en partie les patients qui présentent des rechutes. Il est donc nécessaire de reprendre un traitement intensif pour obtenir une nouvelle rémission complète avant de les greffer, quand cela est possible.

Il n'y a pas d'autre caractéristique différente entre ces deux groupes, en particulier il n'y a pas de différences concernant le sexe ou l'âge.

5. Les hépatites A, B ou C

Il n'a pas pu être mis en évidence de différence entre les patients porteurs d'hépatite et les autres, du fait du nombre insuffisant de patients étudiés avant la greffe présentant une hépatite.

Les hépatites chroniques sont connues pour donner des surcharges ferriques hépatiques modérées. Toutefois, la surcharge ferrique prédomine chez les patients porteurs d'hépatites chroniques au niveau du système réticulo-endothélial. Riggio et al. ont réalisé chez 81 patients porteurs d'hépatite C chronique des biopsies hépatiques ainsi que des dosages de ferritinémie. Ils ont constaté une augmentation de la

ferritinémie chez 40 % de leurs patients, mais une augmentation de la concentration hépatique chez uniquement 10 % de leurs patients (RIGGIO O. 1997), ce qui reste tout de même une prévalence importante. Cette surcharge proviendrait de la libération de ferritine dues aux dommages provoqués par l'atteinte virale. La quantité de fer accumulée est proportionnelle à l'importance de l'inflammation et de l'atteinte hépatique (BONKOVSKY HL. 1997). En 1989, Hann et al. ont rapporté qu'une élévation de la ferritinémie était un facteur de risque d'hépatocarcinome chez les patients porteurs d'hépatite B chronique. Ils ont classé en 3 groupes les cas de 289 patients porteurs d'hépatite C selon leur niveau de ferritinémie. Les patients du groupe présentant une ferritinémie supérieure à 300 µg /L avaient 50 % de risque de développer un hépatocarcinome, alors que les patients des autres groupes avaient un risque de 20 % (HANN HW. 1989). Des dépôts de fer sont souvent présents dans les hépatocytes des nodules de régénération. Le mécanisme du dépôt du fer dans ces nodules n'est pas bien connu, mais les cellules infectées par les virus de l'hépatite sembleraient accumuler davantage de fer que les cellules non infectées. Plusieurs auteurs ont rapporté que les nodules de régénération avec accumulation de fer pouvaient être précurseurs d'hépatocarcinome chez les patients porteurs de pathologies hépatiques chroniques. Ito et al. ont réalisé chez 196 patients cirrhotiques, dont 80 patients présentaient un hépatocarcinome, des IRM hépatiques. Ils ont constaté une surcharge ferrique hépatique chez 40 % de leurs patients et une accumulation de fer dans les nodules de régénération chez 36 % de leurs patients. La proportion des patients avec un hépatocarcinome était plus importante dans le groupe des patients présentant une accumulation de fer dans les nodules de régénération ($p = 0,015$). Ils en conclurent que l'accumulation de fer au niveau des nodules de régénération pouvaient être un facteur de risque de développement un hépatocarcinome (ITO K. 1999).

Certains auteurs proposent un programme de saignées à leurs patients porteurs d'hépatite C chronique. Cela améliore les taux de transaminases et il semblerait que l'évolution vers la fibrose et la cirrhose soit plus lente. Par contre, Shedlofsky et al. n'ont pas noté d'amélioration de la réponse au traitement par interféron α , chez les patients ayant amélioré leur charge ferrique (SHEDLOFSKY SI. 1998). D'autres auteurs, Sievert et al., ont d'ailleurs montré récemment que la surcharge ferrique hépatique n'empêchait par l'interféron α d'être efficace (SIEVERT 2002). Pour cela, ils ont suivi 38 patients thalassémiques et porteurs d'hépatite C chronique traités par interféron et ont effectué des mesures de la concentration hépatique en fer par spectroscopie. Ils ont constaté qu'il n'y avait pas de différence de charge ferrique entre le groupe des bons répondeurs au traitement et le groupe des patients mauvais répondeurs.

Diwakaran et al., quant à eux, ont constaté une accélération de la fibrose hépatique chez des patients porteurs à la fois d'une hémochromatose génétique et d'une hépatite C chronique (DIWAKARAN HH. 2002).

Il est donc très important de ne pas ajouter de facteur de risque de surcharge ferrique hépatique chez les patients porteurs d'hépatite chronique.

6. Les mutations de la protéine HFE

Peu d'articles ont été publiés sur les mutations de la protéine HFE et les pathologies cancéreuses.

Une étude a été récemment publiée, en 2001, par Parkkila et al. portant sur 23 adultes qui avaient fini leurs traitements depuis plusieurs années pour des LAM et qui présentaient une surcharge ferrique objectivée par des ferritinémies ou par une

détermination de la charge ferrique sur la moelle osseuse par coloration de Perls (PARKKILA S. 2001). Ils comparèrent ce groupe avec un groupe témoin de 128 personnes présentant aussi une surcharge ferrique. Les patients traités pour LAM avaient reçu en moyenne 29 CGR. Ils réalisèrent une recherche de la mutation C282Y et H63D. Ils constatèrent que 5 des 23 patients traités pour LAM, soit 21,7 %, étaient hétérozygotes pour la mutation H63D de la protéine HFE et aucun n'était hétérozygote pour la mutation C282Y. Par ailleurs, aucun patient n'était homozygote pour l'une ou l'autre des mutations. Dans le groupe contrôle, ils retrouvèrent 13 patients sur 128, soit 10,2 %, de patients hétérozygotes pour la mutation C282Y et 26 patients, soit 20,3 % de patients hétérozygotes pour la mutation H63D sans qu'il y ait de différence significative entre ces deux groupes. Ils en conclurent que la présence de mutation de la protéine HFE ne jouait pas de rôle prépondérant dans la surcharge ferrique présentée par les patients traités pour LAM et que cette surcharge était à attribuer aux transfusions sanguines.

La même année, Grigg et al. ont étudié ces mêmes mutations chez 52 patients qui avaient bénéficié d'allogreffes de moelle. Trois de leurs patients présentaient à la fois une mutation C282Y et une mutation H63D. Le premier avait reçu 12 CGR et ne présentait pas de surcharge ferrique. Le deuxième avait reçu 29 CGR, le troisième 59 CGR et tous deux présentaient une surcharge ferrique importante. Par contre, le premier patient a développé une GVH chronique hépatique et sa charge ferrique a augmenté : ils ont donc émis l'hypothèse qu'une GVH hépatique pouvait provoquer une augmentation de l'accumulation du fer au niveau hépatique mais que l'homozygotie pour les mutations de la protéine HFE n'était pas la cause principale de la surcharge ferrique (GRIGG AP. 2001).

Les mutations de la protéine HFE n'ont donc pas pour l'instant été incriminées dans les surcharges ferriques rencontrées dans les hémopathies. Il semble pourtant intéressant d'étudier ces mutations dans les cas de surcharges importantes afin de ne pas passer à côté du diagnostic d'une authentique hémochromatose génétique, qui est une des maladies génétiques les plus fréquentes. On estime qu'environ une personne sur 400 présente une double mutation (homozygotie pour une mutation ou présence de deux mutations différentes). Toutefois, la pénétrance de cette maladie est variable : environ 50 % pour les hommes et 40 % pour les femmes deviennent symptomatiques. Toutefois, du fait de la complexité des mécanismes en jeu lors des greffes de cellules souches hématopoïétiques, il sera difficile d'attribuer la surcharge ferrique à la seule présence d'une homozygotie pour la mutation de la protéine HFE.

D. Recherche d'un facteur favorisant la surcharge en fer après la greffe

On constate une surcharge ferrique très importante après la greffe (annexe 3, 4 et 5) chez pratiquement tous les patients : la probabilité pour qu'un patient présente une surcharge ferrique un an après la greffe est de 92 %. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés par d'autres auteurs. En 1996, Mc Kay et al. ont étudié la surcharge en fer chez 76 patients ayant bénéficié d'allogreffes ou d'autogreffes de CSH. Ils ont retrouvé que 88 % de leurs patients présentaient encore une ferritinémie élevée un an après la greffe (MC KAY PJ. 1996). Ils ont aussi remarqué que la plupart de leurs patients qui présentaient des anomalies des transaminases avaient une ferritinémie supérieure à 385 µg/L.

Stasser et al. ont étudié la charge ferrique hépatique chez 10 patients décédés entre le 50ème et le 100ème jour de la greffe. Ils ont retrouvé une charge hépatique ferrique en moyenne de 4307 µg/L (norme 530 à 900 µg/L) soit des taux qu'ils estiment être au niveau de ceux des patients présentant une hémochromatose génétique (STRASSER SI. 1998). Ils étudièrent aussi la charge ferrique au niveau de la moelle et retrouvèrent en moyenne un taux de 1999 µg/g de poids sec.

Quand on sait que les signes de défaillances viscérales peuvent apparaître au bout de 10 ans chez un patient thalassémique, sans traitement chélateur du fer et qu'au-delà de ce délai environ 32,8 % des patients ayant bénéficié de greffe de CSH ont une probabilité d'avoir encore une surcharge supérieure à deux fois la normale, ceci amène à rechercher les facteurs favorisant et à essayer d'en diminuer leurs conséquences par un traitement adéquat.

De nombreux facteurs potentiels ont été étudiés et nous avons retenu de présenter les résultats des facteurs suivants : le sexe, l'âge, le nombre de transfusions, l'incompatibilité ABO, le diagnostic, le type de la greffe, le risque de la greffe, l'évolution de la maladie au moment de la greffe, l'existence d'une surcharge ferrique avant la greffe, les hépatites, et la microangiopathie thrombotique.

1. Le sexe

On constate que les femmes mettent plus de temps pour normaliser leur charge ferrique. Cela est particulièrement visible sur la courbe établie selon la méthode de Kaplan-Meier (Annexe 6) et cela est aussi vrai pour les enfants de moins de 16 ans.

C'est aussi l'un des 4 facteurs indépendants de diminution de chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe retrouvés par l'analyse multivariée selon le modèle de Cox (p 90).

Nous n'avons pas d'explication satisfaisante pour expliquer cette différence. Toutefois, nous avons émis plusieurs hypothèses :

Une première hypothèse est que les normes en vigueur à Nancy sont plus sévères pour les femmes que pour les hommes. Il est probable que ces normes ont été établies sur une population de femmes en période d'activité génitale et, du fait des pertes sanguines liées aux menstruations, les femmes ont normalement des besoins en fer deux fois supérieurs à ceux des hommes (soit 20 mg de fer par voie entérale car l'absorption intestinale n'est que de 10 % du fer ingéré ou 2 mg de fer par voie parentérale) et donc des réserves en fer moindres. Les grossesses participent aussi à diminuer le stock de fer des femmes. Par ailleurs, on constate que les normes utilisées sur le Nephelometer II du laboratoire de Biochimie sont plus « sévères » pour les femmes que d'autres normes utilisées sur d'autres appareils. Elles sont à Nancy de 10-120 µg/L pour les femmes et de 20-300 µg/L pour les hommes. Par exemple, les normes données dans le *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* de P. Lanzkowsky sont pour les femmes de 12-150 µg/L (LANZKOWSKY P. 2000). En prenant une norme un peu plus élevée, un petit nombre de femmes normaliseraient un peu plus rapidement leur charge ferrique. Toutefois, dans notre étude, nous avons pris en compte à la fois l'évaluation de la charge ferrique sur l'IRM et les ferritinémies (puisque'il existe une forte corrélation entre ces deux examens), en accordant plus d'importance à l'IRM quand il y avait discordance entre ces deux examens. Si l'on attribue cette différence au fait que les normes sont plus basses pour les femmes et qu'il leur faut donc plus de temps pour atteindre la valeur limite, comment expliquer que les valeurs données par les IRM soient concordantes, toujours légèrement supérieures à celles des hommes après la première année de suivi après la greffe (même si l'on ne retrouve pas de différence

significative), d'autant plus que les hommes présentent une surcharge avant la greffe un peu plus importante sur l'IRM.

Une autre hypothèse serait qu'il existe un biais de recrutement. Toutefois, il n'existe pas de différence de recul entre le groupe des femmes et le groupe des hommes. Par contre, on constate chez les enfants de moins de 8 ans, une proportion un peu plus importante de petits garçons, qui représente 43,2 % des hommes, alors que les petites filles de moins de 8 ans représentent 31,1 % des femmes. A l'inverse, on retrouve en proportion un peu plus de femmes adultes, 35,1 % des patientes sont des adultes, alors que 26,3 % des patients sont des hommes adultes. Toutefois, le nombre d'hommes et de femmes adultes est pratiquement identique : 26 femmes pour 25 hommes.

Une autre hypothèse pourrait être que les femmes ont des besoins transfusionnels plus importants. Xenocostas et al. ont montré récemment par une analyse des besoins transfusionnels de 519 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle que les femmes nécessitaient plus de transfusions dans les 6 mois suivant la greffe ($p = 0,059$), soit 11 CGR en moyenne contre 10 CGR pour les hommes (XENOCOSTAS A. 2003). Bensinger et al. avaient aussi retrouvé cette différence en étudiant les besoins transfusionnels chez 303 patients allogreffés pour une LAM en première rémission complète (BENSINGER W. 1989). Toutefois, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les femmes et les hommes en ce qui concerne le nombre de transfusions : les femmes présentes dans notre étude n'ont pas reçu plus de transfusions que les hommes comme le montre le tableau 6 comparant le nombre total de transfusions reçues depuis le diagnostic (cf. p 56). Les hommes présentent dans notre étude nécessitent en moyenne 15,5 CGR, et les femmes 17,5 CGR pendant cette

première année. Nous retrouvons à peu près la même différence de besoins transfusionnels supplémentaires nécessaires aux femmes que celle retrouvée par Xenocostas et al, mais du fait d'un nombre de patients beaucoup moins importants, cette différence ne se révèle pas être significative. Il n'existe pas non plus de différence significative entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le nombre de transfusions effectuées dans l'année suivant la greffe.

Un autre facteur qui a pu jouer est que l'étude que nous avons réalisée compare des poches de CGR et non pas une quantité de sang en fonction du poids. Les femmes ont de façon générale un poids inférieur à celui des hommes. Quand on transfuse un même nombre de poches à une femme ou un homme, on transfuse davantage de sang par kg de poids chez la femme que chez l'homme.

Une autre hypothèse est qu'il est habituel de donner un traitement hormonal afin de supprimer les menstruations pendant toute la durée des traitements pendant lesquels une thrombopénie importante risquerait de provoquer une hémorragie génitale importante en période de menstruation. Par ailleurs, le conditionnement à la greffe est en lui-même souvent responsable d'une insuffisance ovarienne. Dans son étude, portant sur la comparaison de deux conditionnements de greffe chez l'enfant (ICT versus Busulfan), le Dr Clément notait que 62 % des patients garçons et 86 % des patients filles présentaient une anomalie de la fonction gonadique (CLEMENT Laurence 2000). Toutefois, si l'on compare par des tests du log rank les délais de normalisation de la surcharge ferrique entre les garçons et les filles de moins de 8 ans, ou ceux entre 8 et 16 ans ou les adultes on ne retrouve pas de différence significative. Par contre, si l'on compare avec ces mêmes tests les filles et les garçons de moins de 16 ans, on retrouve

la même différence qu'avec l'ensemble de la population ($p = 0,017$) (voir courbe établie selon la méthode de Kaplan- Meier en Annexe 6 bis). Même si aucune des 7 femmes adultes de notre étude n'a normalisé sa charge ferrique, il est difficile d'attribuer les différences rencontrées uniquement sur la perte des menstruations. D'ailleurs, si les deux courbes de probabilité de normalisation de la surcharge ferrique pour les filles et les garçons de 8 à 16 ans sont pratiquement superposables, il semblerait que les filles de moins de 8 ans mettent un peu plus de temps pour normaliser leur charge ferrique.

2. L'âge

On retrouve, comme avant la greffe, une diminution plus rapide chez les enfants de moins de 8 ans que chez les adultes de la surcharge en fer et dans une moindre mesure chez les enfants entre 8 et 16 ans que chez les adultes. Parmi la population des enfants de moins de 16 ans, l'âge supérieur à 8 ans est aussi l'un des 4 facteurs indépendants de diminution de chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe retrouvés par l'analyse multivariée selon le modèle de Cox (p 90).

Cette différence peut s'expliquer par les mêmes raisons que celles invoquées avant la greffe à savoir que les besoins en fer ramenés au poids sont beaucoup plus importants chez les enfants que chez les adultes. Plus ils sont jeunes, plus leurs besoins en fer sont importants.

Mehta et al. ont aussi trouvé, dans leur étude publiée en 1996, que le nombre de transfusions nécessaires après une greffe de moelle dépendait de l'âge du patient, notamment après 18 ans (MEHTA J. 1996). Ils ont fait cette constatation en étudiant les besoins transfusionnels chez 477 patients ayant bénéficié d'une allogreffe génoidentique pour des hémopathies malignes. D'autres auteurs ont retrouvé cette différence. Osterwalder et al. ont noté, en 1988, en étudiant 42 patients allogreffés (39 patients pour

une leucémie aiguë, 3 pour une aplasie médullaire idiopathique) que les besoins étaient plus importants chez les patients ayant présenté une GVH de grade II à IV et chez les patients de plus de 30 ans (OSTERWALDER B. 1988). Plus récemment, dans leur article paru en 2003, Xenocostas et al. signalaient que les besoins transfusionnels étaient plus importants pour les patient les plus âgés parmi les 519 patients ayant bénéficié d'une allogreffe qu'ils ont étudiés. En moyenne, pour les 6 premiers mois de suivi après la greffe, leurs patients ont nécessité 12 CGR, ce qui est assez proche des besoins que nous avons constaté chez nos patients (XENOCOSTAS A. 2003).

3. Le nombre de transfusions

Pour la période d'avant la greffe, c'est le facteur le plus important intervenant dans la surcharge en fer après la greffe. En analyse multivariée, le fait d'avoir reçu plus de 20 transfusions sanguines avant la greffe est un facteur indépendant de surcharge ferrique après la greffe (p 90). On remarque, par ailleurs, que les patients ont reçu plus de transfusions sanguines avant la greffe, en moyenne 24,2 CGR, que dans l'année qui a suivi la greffe, en moyenne 15,7 CGR (cf. tableau 13 p 62). Comme nous l'avons vu précédemment de nombreux patients présentent avant la greffe une surcharge importante et le problème de surcharge ferrique débute bien avant la greffe.

On constate une forte corrélation entre la charge ferrique des patients et d'une part le nombre total de transfusions effectuées depuis le diagnostic et d'autre part la moyenne annuelle des transfusions effectuées depuis le diagnostic, à toutes les périodes de notre étude. Les patients qui ont été les plus transfusés sont ceux qui ont la charge ferrique la plus élevée. On constate une relation relativement linéaire sur les graphiques

des ferritinémies en fonction des moyennes annuelles des transfusions effectuées depuis le diagnostic pour chaque période (Annexe 13-16 bis).

Par contre, nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence de surcharge ferrique en fonction du nombre de transfusions effectuées après la greffe tant en analyse univariée qu'en analyse multivariée.

Divers auteurs ont remarqué une corrélation entre le nombre de transfusions et la surcharge en fer que présentaient les patients après la greffe.

En 1996, Mc Kay et al. ont suggéré cette corrélation. Ils étudièrent, plus d'un an après la greffe, les perturbations de la fonction hépatique de 76 patients ayant bénéficié d'allogreffes ou d'autogreffes de CSH (MC KAY PJ. 1996). Sur les 31 patients qui présentaient des anomalies des transaminases, 16 étaient porteurs d'hépatite C. Ils ont aussi remarqué que 30 des 31 patients qui avaient des transaminases élevées soit 96,8 %, avaient une ferritinémie supérieure à une normale de 385 µg/L, alors que 88 % de leurs patients présentaient une surcharge. Ces patients avaient reçus de nombreuses transfusions, en moyenne 48 CGR pour les allogreffes et 53 CGR pour les autogreffes. Ils suggérèrent que le rôle des transfusions sanguines dans l'apparition de la surcharge ferrique était prépondérant et qu'elle était elle-même responsable de l'élévation des transaminases chez leurs patients qui ne présentaient pas d'hépatite. Dix de leurs patients bénéficièrent d'un programme de saignées. Chez l'ensemble de ces patients, les ferritinémies ont diminué. Pour 6 de ces patients, il était constaté une normalisation de la ferritine et des transaminases.

Kornreich et al. remarquèrent, l'année d'après, une corrélation entre l'évaluation de la concentration hépatique en fer en IRM et le nombre de transfusions réalisées chez

55 enfants ayant bénéficié d'une autogreffe ($r = 0,74$, $p = 0,01$) (KORNREICH L. 1997). Ils notèrent toutefois sans pouvoir l'expliquer que 40 % des patients ne présentaient pas de diminution du signal en IRM au niveau splénique, ce qui aurait dû être le cas en cas de surcharge ferrique liée aux transfusions, puisque cette surcharge se fait préférentiellement au niveau du système réticulo-endothélial.

4. L'incompatibilité ABO

On constate que les patients ayant bénéficié d'une allogreffe avec une incompatibilité ABO majeure présentent davantage de surcharge ferrique. L'incompatibilité mineure ou majeure est aussi l'un des 4 facteurs indépendants de diminution de chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe retrouvés par l'analyse multivariée selon le modèle de Cox (p 90).

On constate aussi que les patients de notre étude qui ont bénéficié d'une allogreffe médullaire avec une incompatibilité ABO majeure ont nécessité davantage de transfusions sanguines. De nombreux auteurs ont retrouvé ces besoins augmentés. Ils l'expliquent par la présence dans le plasma du receveur anticorps anti-A ou anti-B qui persistent après la greffe et détruisent les érythroblastes et les érythrocytes. Dans de nombreux cas, on assiste à une érythroblastopénie.

En 1989, Bensiger et al. ont étudié les facteurs qui pouvaient influencer les besoins transfusionnels après la greffe chez 303 patients allogreffés pour des LAM en première rémission complète. Ils se sont aperçus que les facteurs qui avaient modifié les besoins transfusionnels de leurs patients étaient l'incompatibilité ABO, ainsi que l'apparition d'une GVH. L'utilisation dans le conditionnement de l'irradiation corporelle totale et la survenue d'une GVH augmentaient aussi les besoins

transfusionnels en plaquettes. Ils ont aussi constaté que la rapidité de prise de la moelle dépendait de la prophylaxie utilisée contre la GVH, de l'apparition d'une GVH, ou de la présence d'une incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur ainsi que du sexe et de l'âge du patient (BENSINGER W. 1989).

En 1992, Pihlstedt et al. ont constaté que les besoins transfusionnels de 182 patients allogreffés pour diverses pathologies avaient été pour les deux premiers mois de la greffe de 7,7 CGR en moyenne. Les patients qui avaient présenté une GVH de grade II à IV avaient eu besoin de plus de transfusions en CGR et en plaquettes que ceux qui en avaient présenté une de grade I et ceux qui n'en avaient pas présenté. De même, les patients qui avaient bénéficié d'une greffe à haut risque avaient des besoins accrus en CGR et en plaquettes par rapport aux patients ayant bénéficié d'une greffe à bas risque. Enfin, les patients qui avaient bénéficié d'une greffe de moelle avec une incompatibilité ABO majeure nécessitaient plus de transfusions de CGR que les patients ayant bénéficié d'une greffe avec une incompatibilité ABO mineure ($p=0,001$) ou sans incompatibilité ABO ($p=0,002$). Ces résultats confirment l'absence de différence significative de transfusions ou de surcharge ferrique que nous avons trouvée entre nos patients ayant bénéficié d'une greffe avec une incompatibilité mineure et ceux qui ont bénéficié d'une greffe sans incompatibilité ABO (PIHLSTEDT P. 1992).

La même année, Wiesneth et al. mettaient en valeur que la présence d'une incompatibilité ABO majeure augmentait le temps nécessaire à la reconstitution de la lignée érythrocytaire (WIESNETH M. 1992).

En 1994, Link et al. ont réalisé en Allemagne une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement par Erythropoïétine (EPO). De nouveau, ils ont montré que les facteurs qui augmentaient les besoins

transfusionnels de leurs patients étaient la GVH, l'âge supérieur à 35 ans, et l'incompatibilité ABO majeure (LINK H. 1994).

En 1995, Bar et al. ont étudié la croissance de la lignée érythrocytaire après greffe parmi 258 patients qui avaient bénéficié d'une allogreffe avec déplétion en lymphocytes T. Ils comparèrent un groupe de 30 patients qui présentaient une incompatibilité majeure avec un groupe témoin de 58 patients qui ne présentaient pas d'incompatibilité ou une incompatibilité mineure. Ils constatèrent que la croissance de la lignée érythrocytaire était retardée chez les patients incompatibles majeurs ABO ($p=0,003$). Ils remarquèrent aussi comme ils s'y attendaient que ce groupe de patients avait besoin de davantage de transfusions sanguines ($p < 0,001$). Huit des 30 patients présentant une incompatibilité majeure, soit 27 %, n'avaient pas d'érythrocytes du donneur deux mois après la greffe. Il était constaté chez six patients de groupe O une aplasie de la lignée érythrocytaire dont 5 ont été finalement résolutive sans traitement. Tous ces patients avaient un taux d'anticorps anti-A et anti-B élevé trois mois après la greffe. Par contre, les 22 patients qui avaient présenté une croissance normale de leur lignée érythrocytaire avaient tous eu une décroissance rapide de ces anticorps (BAR BM. 1995).

En 1996, Mehta et al. ont aussi constaté une augmentation des besoins transfusionnels en CGR chez les patients présentant une incompatibilité ABO majeure parmi 477 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH (MEHTA J. 1996).

En 1998, Benjamin et al. ont remarqué un délai plus important de prise de la lignée érythrocytaire chez les 22 patients qui présentaient une incompatibilité ABO majeure parmi 76 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH pour une LMC. Un patient avait un taux élevé d'anticorps anti-A et il a présenté une érythroblastopénie résolutive après un traitement de 18 plasmaphérèses (BENJAMIN RJ. 1998).

De même, en 1999, Xu et al. ont comparé un groupe de 61 patients présentant une incompatibilité majeure (38 patients) et incompatibilité mineure (23 patients) avec un groupe témoin de 61 patients. Ils ont trouvé que le groupe de patients présentant une incompatibilité ABO avait les mêmes résultats en ce qui concerne les greffes, mais qu'il demandait un délai plus long pour la reconstitution de sa lignée érythrocytaire et qu'il avait besoin de plus de transfusions sanguines. Une érythroblastopénie ayant duré entre 7 et 24 mois a été notée chez 5 des 10 patients du groupe O. Les anticorps anti-A ou B sont restés élevés plus longtemps chez les patients mettant plus de temps pour reconstituer leur érythropoïèse (XU L. 1999).

Enfin, Worel et al. ont étudié les conséquences des greffes incompatibles ABO chez 286 patients allogreffés (WOREL N. 2000). Ils ont constaté une augmentation du délai de prise de la lignée érythrocytaire (20 jours pour les patients compatibles ABO, 21 jours pour les incompatibles mineurs et 31 jours pour les incompatibles majeurs) et une augmentation des besoins transfusionnels au centième jour (6 CGR pour les patients compatibles ABO, 8 CGR pour les incompatibles mineurs, et 12 CGR pour les incompatibles majeurs). Ils ont remarqué que les 7 patients qui avaient présenté une érythroblastopénie, sur les 240 patients étudiés, avaient bénéficié d'une greffe avec incompatibilité ABO majeure. Ces patients représentaient 16 % des patients présentant une incompatibilité ABO majeure et des anticorps anti-A ou anti-B étaient présents. Tous ces patients ont répondu au traitement par plasmaphérèse associé à un traitement par EPO, dans un délai compris entre 16 et 68 jours.

Récemment, en 2002, Stussi et al. ont constaté que le délai de la prise de la lignée érythrocytaire augmentait chez les patients présentant une incompatibilité ABO sur un échantillon de 562 patients ayant bénéficié de greffe de cellules souches hématopoïétiques ($p = 0,001$) (STUSSI G. 2002).

Enfin, en 2003, Xenocostas et al. ont aussi remarqué des besoins transfusionnels plus importants chez les patients ayant bénéficié d'une greffe avec une incompatibilité ABO majeure (XENOCOSTAS A. 2003).

Dans notre étude, nous avons remarqué par ailleurs davantage de GVH hépatiques chez les patients ayant bénéficié d'une greffe avec une incompatibilité ABO majeure. Toutefois, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients ayant bénéficié d'une greffe avec une incompatibilité ABO majeure et ceux qui en ont présenté une mineure ou ceux qui n'en ont pas présenté en ce qui concerne les GVH aiguës, bien que la proportion de patients ayant présenté une GVH aiguë soit un peu plus importante chez les patients présentant une incompatibilité ABO (GVH chez les patients compatibles ABO : 58,6 %, incompatibles mineurs : 71,4 %, incompatibles majeurs : 73,7 %).

De nombreux auteurs ne retrouvent pas de différence en ce qui concerne les GVH aiguës entre les patients ayant bénéficié de greffes avec une incompatibilité ABO et ceux ayant bénéficié de greffes sans incompatibilité (WIESNETH M. 1992; BENJAMIN RJ. 1999; MIELCAREK M. 2000; STRUSSI G. 2001). Toutefois, en travaillant sur des cohortes de plus en plus nombreuses, certains auteurs ont pu trouver des différences significatives. Strucci et al. ont étudié 562 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH. Ils ont retrouvé davantage de GVH aiguës de grade I chez les patients présentant une incompatibilité mineure ($p = 0,009$) (STRUSSI G. 2002). Ils ont aussi conclu à un risque de mortalité accru chez les patients présentant une incompatibilité ABO bidirectionnelle. D'autres auteurs ont eu des résultats comparables. Robin et al. ont noté un risque accru de mortalité chez les patients présentant une incompatibilité ABO majeure, parmi les 112 patients qu'ils ont étudiés et

qui avaient été allogreffés pour une LAM en première ou seconde rémission (ROBIN M. 2003). Keever-Taylor et al. ont, par contre, remarqué un risque accru de GVH aiguë chez les patients présentant une incompatibilité mineure, mais pas pour les patients présentant une incompatibilité majeure ou bidirectionnelle (KEEVER-TAYLOR CA. 2001). De plus, d'autres auteurs, Mehta et al. ont trouvé en étudiant 119 patients allogreffés en première rémission complète pour une LAM que les patients qui présentaient une incompatibilité ABO avaient moins de risque de rechute et une meilleure survie sans maladie (MEHTA J. 2002). Ils notèrent que 23,7 % de leurs patients compatibles ABO avaient rechuté contre 9,3 % des patients qui présentaient une incompatibilité ABO. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence de risque de décès ou de rechute, mais nos effectifs sont beaucoup moins importants et il existe un biais de recrutement très important en ce qui concerne ce facteur dans notre population car nous avons inclus que des patients qui avaient au moins une ferritinémie à 1 an de la greffe.

En conclusion, les patients présentant une incompatibilité ABO ont une surcharge ferrique plus importante après la greffe. Ce sont aussi les patients qui ont été le plus transfusés. Toutefois l'analyse multivariée permet de retrouver ce facteur comme un facteur indépendant de risque de surcharge ferrique après la greffe.

5. Le diagnostic

On s'aperçoit à nouveau que ce sont les patients qui sont le moins transfusé qui présentent l'amélioration la plus rapide de leur charge ferrique.

Les **patients présentant une pathologie non cancéreuse** (aplasies médullaires, maladies congénitales, déficits immunitaires) exceptées les hémoglobinopathies présentent moins de surcharge après la greffe comme on peut le voir sur la courbe des moyennes des ferritinémies (annexe 3) et sur les rares évaluations de la concentration en fer en IRM (tableau 21 p 70). Elles s'améliorent beaucoup plus rapidement que les autres: la grande majorité présente une amélioration rapide ou lente de leur surcharge ferrique (tableau 20 p 69). Plusieurs explications peuvent être données : ce sont ces pathologies qui présentaient le moins de surcharge ferrique avant la greffe. Il est à noter aussi que ce sont les pathologies qui nécessitent moins de transfusions avant la greffe, mais aussi dans l'année suivant la greffe. Ce sont surtout des patients jeunes: les moyennes d'âge au moment de la greffe sont de 11,7 ans pour les aplasies médullaires, de 2,1 ans pour les maladies congénitales, de 6,5 ans pour les déficits immunitaires.

Les patients porteurs d'une **hémoglobinopathie** sont à différencier. Ce sont les patients qui ont reçues de grandes quantités de transfusions avant la greffe mais sur une longue période (tableau 22 et 23 p 70). On note qu'aucun des patients ayant été greffés pour une hémoglobinopathie ne conserve de besoins transfusionnels au-delà de la première année après la greffe. Ce sont les patients qui conservent une surcharge ferrique la plus importante après la greffe comme on le voit sur la courbe des moyennes des ferritinémies (annexe 3). Le fait que la courbe des moyennes des ferritinémies pour les hémoglobinopathies soit ascendante est sans signification car seuls deux patients ont pu être étudiés après 5 ans. Les résultats obtenus en IRM montrent aussi clairement l'importance de cette surcharge ferrique puisqu'ils sont tous anormaux. On remarque aussi que ce sont eux qui mettent le plus de temps à normaliser leur surcharge ferrique puisque 44,4 % de ces patients présentent une stagnation ou une aggravation de leurs

charges ferriques (tableau 20 p 69). Il s'agit d'un groupe de patients très à risque de surcharge après la greffe qu'il convient de bien surveiller après la greffe et de traiter précocement (LUCARELLI G. 2002). Nous reparlerons de ces patients dans le chapitre « Qui traiter ? » (cf p 141).

Les patients présentant une **leucémie aiguë** sont dans la moyenne, en ce qui concerne la surcharge ferrique et le nombre de transfusions. C'est aussi le groupe le plus important puisqu'il représente plus de 50 % de l'effectif total des patients.

Il en est de même pour les patients présentant une **tumeur solide** en ce qui concerne la surcharge ferrique et le nombre de transfusions mais il semblerait que ces patients mettent un peu plus de temps à normaliser leur surcharge ferrique. Mais le nombre de patients étudiés est réduit.

Les patients atteints de **syndromes myélodysplasiques** ont bénéficié de nombreuses transfusions mais sur une période plus longue que les autres patients car l'évolution de leur pathologie est souvent lente. Ils ne présentent pas plus de surcharge ferrique que la moyenne des patients.

Pour les patients atteints de **lymphomes**, nous n'avons pas un recul suffisant. Peut-être pouvons nous dire qu'ils nécessitent un peu moins de transfusions.

Les patients porteurs de **LMC** nécessitent un plus grand nombre de transfusions après la greffe. Il s'agit de la catégorie des patients les plus âgés. La moyenne d'âge est dans notre étude de 21,3 ans. Toutefois, ils ne présentent pas de surcharge ferrique avant

la greffe car ils ont été très peu transfusés. Cela leur permet de normaliser plus rapidement leur surcharge ferrique après la greffe puisque 66,7 % des patients greffés pour une LMC l'ont normalisé rapidement. En effet, nous avons vu précédemment que la surcharge ferrique d'avant la greffe joue un rôle important dans la surcharge après la greffe.

Peu d'auteurs ont comparé l'évolution de la charge ferrique après la greffe selon les diagnostics. Mehta et al. ont constaté dans leur étude portant sur 477 patients greffés pour des hémopathies malignes que les patients présentant des hémopathies malignes autres que les leucémies aiguës avaient des besoins transfusionnels plus importants pendant les trois premiers mois suivant la greffe (MEHTA J. 1996). Dans notre étude, nous constatons que les syndromes myélodysplasiques et les LMC ont nécessité davantage de transfusions de CGR. Mais, il s'agit de patients dont la moyenne d'âge est supérieure à la moyenne de nos patients. Les lymphomes au contraire ont nécessité moins de transfusions.

Xenocostas et al. ont constaté dans une étude portant sur 519 patients allogreffés que les patients présentant une LAL ou une LAM ou une LMC ont nécessité davantage de transfusions sanguines dans les 6 mois après la greffe (XENOCOSTAS A. 2003).

6. Le type de greffe

On constate qu'il existe une surcharge ferrique un peu plus importante chez les patients bénéficiant d'une greffe non apparentée après la greffe. Dans cette catégorie de patients, il existe encore des différences quant au nombre de transfusions nécessaires, mais cette fois, cette différence concerne la période d'avant la greffe. En effet, c'est surtout avant la greffe que ces patients ont été le plus transfusés. Ils présentent les

pathologies les plus graves. On réserve ce type de greffe aux maladies dont le pronostic est le plus péjoratif car on essaye toujours d'avoir recours de préférence à une greffe génoidentique qui présente moins de toxicité immunologique et qui donne de meilleurs résultats. C'est aussi pour cela que l'on constate plus de greffe à haut risque dans ce groupe. Ce sont des patients qui ont eu un traitement plus intensif avant greffe et ils ont donc reçu plus de transfusions avant la greffe.

Nous connaissons peu d'articles comparant la surcharge en fer ou le nombre de transfusions nécessaires selon le type de greffe réalisée. La plupart des auteurs choisissent d'étudier un seul type de greffe à la fois. Xenocostas et al. ont constaté que les greffes non apparentées nécessitaient plus de transfusions sanguines dans les 6 mois suivant la greffe que les greffes apparentées que les autres patients (XENOCOSTAS A. 2003).

7. Les greffes à haut risque ou bas risque

On constate que les patients ayant bénéficié d'une greffe à haut risque présentent davantage de surcharge avant la greffe et que cette surcharge initiale fait qu'ils mettent plus de temps à éliminer leur surcharge ferrique après la greffe. Les greffes à haut risque sont déterminées par le diagnostic initial (maladies malignes) et l'évolution de la maladie avant la greffe, au-delà de la première rémission complète pour les hémopathies malignes, au-delà de la phase chronique pour les LMC ou en rémission partielle pour les tumeurs solides. Ce sont donc les patients qui ont reçu les traitements les plus lourds et pour les patients ayant rechuté, il a été nécessaire de reprendre un traitement chimiothérapeutique aplasiant afin qu'ils soient de nouveau en rémission avant la greffe. Pour preuve, le délai entre le diagnostic et la greffe est significativement plus long ($p < 0,0001$) pour les patients qui vont débiter le conditionnement de la greffe à

haut risque (2,6 ans en moyenne pour les greffes à haut risque, 2,1 ans pour les greffes à bas risque) sans qu'il existe de différence d'âge des patients.

Nous n'avons pas constaté par contre de besoins transfusionnels plus importants pendant la première année suivant la greffe chez ces patients. Pourtant, Pihlstedt et al. ont trouvé en étudiant, en 1992, les besoins transfusionnels de 182 patients ayant bénéficié d'une allogreffe, que les patients qui avaient reçu une greffe à haut risque avaient eu des besoins plus importants en CGR et en plaquettes ($p < 0,02$) (PIHLSTEDT P. 1992).

8. Le statut de la maladie avant la greffe

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence selon l'évolution de la maladie avant la greffe, sauf en regroupant dans nos statistiques les patients présentant une hémopathie d'évolution rapide et les autres. Ce sont des groupes très disparates. On constate une différence significative d'âge entre ces différents groupes, les patients sans pathologies cancéreuses sont principalement des enfants puisqu'il s'agit de patients atteints d'hémoglobinopathies, de maladies congénitales ou de déficits immunitaires sévères. La moyenne d'âge de ces patients est de 8,6 ans alors qu'elle est de 18 ans pour les patients en phase chronique parmi lesquels on trouve plusieurs patients adultes porteurs d'une LMC. Toutefois, la présence dans ce groupe des hémoglobinopathies, qui présentent une surcharge plus importante, contrebalance les autres patients qui présentent moins de surcharge.

Il est logique que les patients présentant une hémopathie d'évolution rapide aient une surcharge ferrique plus importante. Ce sont eux qui subissent les traitements les plus lourds, et qui ont des besoins transfusionnels un peu supérieurs avant la greffe

comme les montre le tableau 34 p 81, même si nous n'avons pas pu trouver de différence significative.

Xenocostas et al. ont trouvé des besoins transfusionnels supérieurs chez les patients traités pour une LAL ou une LAM n'étant pas en rémission complète et les patients traités pour une LMC n'étant pas en phase chronique (XENOCOSTAS A. 2003).

Dans notre étude, les patients qui ne sont pas en rémission au moment de la greffe ne présentent pas plus de besoins transfusionnels après la greffe.

9. L'existence d'une surcharge importante avant la greffe

On constate que les patients qui n'ont pas de surcharge avant la greffe améliorent très rapidement leur surcharge ferrique après la greffe. C'est logique puisqu'ils n'ont pas à éliminer en plus la surcharge d'avant la greffe. Mais cela prouve le rôle important joué par la surcharge ferrique avant la greffe. On a constaté dans la plupart des pathologies que les patients sont davantage transfusés avant la greffe que dans l'année qui suit la greffe. En analyse multivariée (p 90), le facteur prégreffe de diminution de chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe indépendant est le nombre de transfusions et non la surcharge ferrique avant greffe.

On constate que les 20 patients sans surcharge ferrique avant la greffe, présentent principalement des pathologies non cancéreuses ou des hémopathies d'évolution lente. Il s'agit des 3 patients, soit 100 % des patients greffés pour un déficit immunitaire, des 3 patients, soit 100 % des patients greffés pour une maladie congénitale, de 4 sur 5 patients greffés pour une LMC, soit 80 %, et de 3 des 7 patients greffés pour une aplasie médullaire, soit environ 40%. Il s'agit d'un groupe dont la

moyenne d'âge est basse. Il est constitué à 70 % d'enfants de moins de 16 ans tandis que le groupe des patients avec surcharge avant la greffe comporte 45,3 % d'enfants de moins de 16 ans. Ils ont surtout été beaucoup moins transfusés avant la greffe puisqu'en moyenne ils ont reçus 7,7 CGR tandis que les patients du groupe avec surcharge ont reçus 31,7 CGR ($p < 0,0001$). Par contre, ils ont été autant transfusés dans la première année après la greffe. Les patients sans surcharge ont reçu dans cette période en moyenne 21,6 CGR tandis que ceux avec surcharge ont reçu 16,9 CGR. La différence d'évolution de la surcharge s'explique donc uniquement par la différence de surcharge qu'ils présentaient avant la greffe et donc par la différence de transfusions effectuées avant la greffe..

Lucarelli et al. ont aussi retrouvé, en 1993, que la surcharge ferrique après la greffe dépendait de la charge ferrique avant la greffe chez des patients thalassémiques allogreffés. Le fait d'avoir suivi un traitement chélateur du fer permettait à leurs patients de changer de groupe de risque de surcharge après la greffe. Les deux autres facteurs de risque étaient la présence d'une hépatomégalie ou d'une fibrose portale (LUCARELLI G. 1993).

10. Les hépatites

Même si nous n'avons pas mis en évidence de différence de surcharge ferrique entre les patients porteurs d'une hépatite virale et les autres, c'est un élément important pour la prise en charge du patient, non seulement du point de vue virologique, mais aussi du point de vue des conséquences de la surcharge ferrique.

Il est habituel de constater une surcharge ferrique légère ou modérée chez les patients présentant une hépatite virale chronique ou une cirrhose (KIM MJ. 2001). Plusieurs auteurs ont montré que cette surcharge ferrique était proportionnelle au degré d'inflammation et à l'importance des dommages causés par la maladie, sans que l'on

connaisse parfaitement le mécanisme de cette accumulation. Toutefois la surcharge hépatique n'est pas toujours corrélée avec les ferritinémies car ces taux sont augmentés par la libération de ferritine par les hépatocytes lésés par les virus. Ainsi, Riggio et al. se sont aperçus qu'un quart seulement des 81 patients porteurs d'une hépatite C pour lesquels les ferritinémies étaient anormales présentaient réellement une surcharge ferrique hépatique sur les biopsies (RIGGIO O. 1997).

La prise en compte de la surcharge ferrique dans les hépatites virales est très importante car de nombreux auteurs ont constaté une toxicité cumulée des hépatites avec une surcharge ferrique. Chez les patients porteurs d'une hépatite C et d'une surcharge en fer importante, il est constaté une évolution plus rapide vers la fibrose et la cirrhose. Diwakaran et al. ont étudié la surcharge en fer chez des patients thalassémiques porteurs de l'hépatite C ou non. Tous leurs patients avaient une fibrose ou une cirrhose hépatique avancée. Ils ont constaté que les patients porteurs de l'hépatite C évoluaient plus tôt et avec une moindre surcharge ferrique vers une fibrose hépatique que les patients sans hépatite C (DIWAKARAN HH. 2002). Angelucci et al. ont étudiés les biopsies hépatiques de 211 patients allogreffés pour une thalassémie majeure. Ils ont constaté, avec un suivi moyen de 64 mois après la greffe que 46 patients, soit 22 % de leur effectif, présentaient une fibrose hépatique. Aucun patient n'avait bénéficié de traitements chélateurs du fer après la greffe. Par une analyse multivariée selon le modèle de Cox, ils trouvèrent que les facteurs de risque de développement d'une fibrose hépatique étaient l'infection par le virus de l'hépatite C et la surcharge ferrique hépatique. Ils remarquèrent aussi qu'aucun de leurs patients qui avaient une concentration hépatique ferrique inférieure à 280 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec et qui n'étaient pas porteurs d'hépatite C n'avait évolué vers la fibrose hépatique mais que la totalité de leurs patients qui présentaient une surcharge ferrique hépatique supérieure à

390 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec et qui étaient porteurs de l'hépatite C avaient évolué vers la fibrose hépatique en moins de 4 ans. Ils conclurent que la présence concomitante d'une infection par le virus de l'hépatite C et d'une surcharge hépatique augmentait de façon considérable le risque d'évolution vers la cirrhose (ANGELUCCI E. 2002).

Dans notre étude, un patient thalassémique porteur de l'hépatite C à évoluer rapidement vers la fibrose hépatique en moins de 7 ans et ce, malgré un traitement chélateur du fer utilisé régulièrement avant la greffe.

Enfin, plusieurs auteurs ont remarqué qu'une surcharge en fer augmentait le risque d'hépatocarcinome, surtout en association avec une hépatite chronique virale. Dès 1989, Hann et al. ont étudié l'impact de la surcharge ferrique sur l'évolution des pathologies de patients coréens suivis pour des pathologies hépatiques chroniques dont un grand nombre était constitué par des hépatites B chroniques. Ils classèrent les patients selon leurs ferritinémies et ils constatèrent que les patients qui avaient une ferritinémie supérieure à 300 $\mu\text{g/L}$ avaient 50 % de risques supplémentaires de développer un hépatocarcinome (HANN HW. 1989). Le rôle du fer dans les pathologies cancéreuses commence à être mieux connu. Il provoque une peroxydation des lipides qui sont ensuite responsables d'un stress oxydatif et qui peuvent provoquer des mutations. Par ailleurs, le fer facilite la croissance des cellules tumorales. Il a été remarqué que les traitements chélateurs de fer avaient un rôle anti-tumoral. Enfin, il influe sur le système immunitaire. Le fer lié à la transferrine est nécessaire à l'activation des lymphocytes, mais le fer libre, non lié à la transferrine, inhibe la prolifération lymphocytaire, plus particulièrement les CD4 +. Une réduction du rapport CD4/CD8 a été remarquée chez des patients thalassémiques et chez des patients hémochromatosiques. D'autres part, les macrophages surchargés en fer sont moins efficaces (DEUGNIER Y. 1998;

DEUGNIER Y. 2001). Ito et al. ont montré que l'incidence des hépatocarcinomes était plus élevé chez les patients qui présentaient des nodules de régénération contenant du fer que chez ceux qui présentaient des nodules de régénération sans dépôts ferriques (ITO K. 1999). Dans notre étude, nous avons le cas d'un enfant qui a présenté 11 ans après la greffe un hépatocarcinome. L'examen anatomopathologique a trouvé une hémossidérose importante ainsi qu'une fibrose hépatique.

En conclusion, l'association d'une hépatite virale et d'une surcharge ferrique peut conduire rapidement à des pathologies sévères comme la fibrose ou la cirrhose hépatique ou encore l'hépatocarcinome.

11. La microangiopathie thrombotique

Nous avons trouvé que les patients qui ont présenté une MAT présentaient davantage de surcharge ferrique après la greffe. Cela paraît logique puisque la MAT est responsable d'une anémie hémolytique qui nécessite donc plus de transfusions sanguines comme le montre la différence significative très nette ($p = 0,009$) de transfusions nécessaires dans la première année après la greffe (29 transfusions de CGR pour les patients ayant présenté une MAT contre 15,1 CGR pour les autres patients). On note, par ailleurs, que les besoins transfusionnels restent plus importants dans les 3 premières années de suivi après la greffe et qu'aucun des 5 patients ayant présenté une MAT n'a normalisé sa charge ferrique (recul moyen de 5,6 ans). Le fer libéré par l'hémolyse est aussi capté par le système réticulo-endothélial. Par ailleurs, les patients qui ont présenté une MAT dans notre étude ont des particularités. Il s'agit de 4 adultes et d'un enfant de plus de 8 ans. Aucun enfant de moins de 8 ans n'a présenté une MAT, or ce sont les patients qui présentent le moins de surcharge ferrique après la greffe. De

plus, ce sont des patients porteurs des pathologies les plus lourdes : 2 patients sont atteints de leucémie aiguë, 1 patient de LMC, 1 patient de myélodysplasie et 1 patient est porteur d'une hémoglobinopathie. Il n'y a par contre pas été retrouvé de différences avec les tests du log rank probablement à cause d'un nombre insuffisant de patients ayant présenté une MAT. Ce facteur de risque serait intéressant à étudier avec un plus grand nombre de patients.

12. Les autres facteurs potentiels

Différents auteurs ont démontré que les patients ayant présenté une GVH aiguë nécessitaient davantage de transfusions sanguines après la greffe. Osterwalder et al. ont remarqué cette différence chez 39 patients allogreffés pour une leucémie aiguës et 3 patients pour une anémie réfractaire (OSTERWALDER B. 1988). Bensinger et al. ont retrouvé cette différence chez 303 patients allogreffés pour une LAM (BENSINGER W. 1989). Enfin, Pihlstedt et al. ont remarqué cette même différence pour les GVH aiguës de stade II à IV chez 182 patients allogreffés ($p = 0,001$) (PIHLSTEDT P. 1992). Link et al. ont trouvé lors d'une étude portant sur l'efficacité de l'érythropoïétine chez des patients greffés, que les patients ayant présenté une GVH aiguë de grade III ou IV nécessitaient plus de transfusions que les autres patients, y compris avec utilisation de l'EPO (LINK H. 1994).

Toutefois, nous n'avons pas retrouvé cette différence chez nos patients en ce qui concerne la surcharge ferrique, les besoins transfusionnels et la GVH. Une étude plus récente et portant sur un grand nombre de patients n'a pas retrouvé de besoins supérieurs chez les patients atteints d'une GVH aiguë non plus. Xenocostas et al. ont étudié de nombreux facteurs pouvant intervenir dans les besoins transfusionnels chez

519 patients allogreffés. Ils ont retrouvé de nombreux facteurs intervenant dans les besoins transfusionnels comme l'incompatibilité ABO, l'évolution de la maladie au moment de la greffe, les greffes non apparentées, l'âge du patient à la greffe, le sexe féminin et le taux d'hémoglobine à la greffe. Mais, ils n'ont pas retrouvé de différence de besoins transfusionnels entre les patients n'ayant pas présenté de GVH ou ayant présenté une GVH de grade I et les patients ayant présenté une GVH de grade II à IV (XENOCOSTAS A. 2003). Ils n'ont pas noté non plus de différence entre les greffes de moelle et les greffes de cellules souches hématopoïétiques périphériques.

Par ailleurs, une surcharge ferrique hépatique peut « mimer » une GVH hépatique, et l'amélioration des transaminases se fait alors par un traitement diminuant la charge ferrique et non par l'augmentation du traitement immunosuppresseur.

Le rôle de la GVH aiguë dans les besoins transfusionnels des patients et donc de façon indirecte dans la surcharge en fer est donc controversé.

E. Quelles thérapeutiques proposer ?

1. Quand traiter ?

L'atteinte des organes provoquée par le fer en surcharge dépend de son taux, mais aussi de la durée d'exposition à cette surcharge. Aussi, il est important de ne pas laisser un patient avec une surcharge importante pendant trop longtemps puisqu'il risque d'apparaître des atteintes organiques non réversibles comme la cirrhose ou l'atteinte cardiaque. Dans notre étude, nous avons l'exemple d'une patiente thalassémique qui malgré un traitement chélateur du fer avant et après la greffe a présenté une évolution vers la cirrhose hépatique en moins de 7 ans.

Idéalement, il faudrait traiter les patients présentant une surcharge ferrique avant la greffe puisque nous avons constaté que 80 % des patients présentent une surcharge ferrique au moment de la greffe et que la surcharge en fer après la greffe est étroitement liée à la surcharge avant la greffe (p 82). Cela est possible pour un certain nombre de patients notamment ceux ne présentant pas d'hémopathie maligne d'évolution rapide, comme les patients porteurs d'une thalassémie majeure, d'une drépanocytose, d'une anémie de Fanconi, d'une anémie de Blackfan-Diamond. Un traitement chélateur du fer est couramment utilisé chez les patients thalassémiques.

Certains traitements peuvent être réalisés pendant la greffe comme le traitement par érythropoïétine (EPO), ou par déféroxamine.

Enfin, le traitement peut être débuté après la greffe, principalement une fois que le patient ne présente plus de complications aiguës de sa greffe.

Les valeurs communément admises pour débiter un traitement chez un patient thalassémique sont de 1000 µg/L de ferritine et de 125 µmol/g de foie sec à l'IRM. A des taux inférieurs à ces seuils les complications les plus graves n'apparaîtraient pas. Ces valeurs peuvent aussi être choisies pour les patients en surcharge après la greffe. Attendre un délai de 5 ans environ après la greffe semble raisonnable, sans que l'on ait d'arguments formels. Il est clair que si on attend davantage, on court le risque que le patient présente des complications de sa surcharge parfois irréversible. Par ailleurs, la grande majorité des patients présentent à ce moment une ferritinémie inférieure à 1000 µg/L (Courbe des moyennes des ferritinémies en Annexe 3). Bien entendu, la décision de traiter dépend aussi de la pathologie du patient et surtout de la cinétique de la surcharge en fer. Un patient qui présente une ferritinémie proche de 1000 µg/L au bout de 5 ans ne nécessitera donc pas de traitement. Par contre une ferritinémie très élevée au bout de 4 ans chez un patient présentant des facteurs de risque peut faire débiter un

traitement. On peut aussi s'aider de la moyenne annuelle de transfusion sanguine depuis le diagnostic. Dans la période allant de 3 à 5 ans après la greffe, on constate que tous les **enfants de moins de 8 ans** sauf un qui ont reçu **moins de 7 transfusions sanguines par an**, que tous les **enfants de 8 à 16 ans** sauf deux qui ont reçu moins de **8 transfusions** de CGR par an et le peu d'**adultes** qui ont reçu moins de **10 transfusions** de CGR par an ne présentent de ferritinémie supérieure à 1000 µg/L. Un adulte qui 5 ans après la greffe a été transfusé en moyenne de beaucoup plus que 10 transfusions sanguines par an présentera probablement une surcharge ferrique importante qui ne s'améliorera pas rapidement sans traitement. Par contre, attendre un délai de 10 ans avant de mettre en route un traitement semble un peu long puisque c'est le délai connu pour voir apparaître les premières complications grave chez un patient thalassémique sans traitement chélateur du fer.

Par ailleurs, l'équipe de Pr Lucarelli traite les patients thalassémiques allogreffés au bout de 18 mois si leurs patients présentent alors un surcharge ferrique importante (LUCARELLI G. 2002).

2. Qui traiter ?

Bien entendu, il est important de se fier à l'évaluation de la charge ferrique avant de mettre en route un traitement très astreignant. Mais, certaines pathologies présentées par les patients peuvent influencer la décision de traitement.

Les **patients thalassémiques** sont connus pour présenter une charge ferrique importante liée à la fois aux transfusions sanguines, mais aussi à une hyperabsorption digestive en rapport avec la dysérythropoïèse, même en cas de traitement chélateur du

fer réalisé précisément (LI C K. 2002). Il faut donc être particulièrement vigilant avec ces patients surtout s'ils ont été greffés avec un donneur familial qui présente une thalassémie mineure. D'autre part, ils présentent fréquemment un facteur de risque supplémentaire en étant porteurs d'hépatite virale. Dans notre étude, parmi les patients thalassémiques, on constate qu'une patiente a nécessité un programme de saignée (patient décrite p 93), qu'un patient a normalisé sa charge ferrique en moins de 5 ans, que deux autres patients avaient une ferritinémie autour de 1000 µg/L respectivement au bout de 7 et 8 ans et qu'une patiente avait une ferritinémie à 1400 µg/L 3 ans après la greffe.

De nombreuses études ont été réalisées chez les patients thalassémiques après une greffe de CSH. Lucarelli et al. ont défini des critères du traitement de la surcharge en fer chez les patients thalassémiques après les greffes de moelle (LUCARELLI G. 2002). C'est l'équipe qui a la plus grande expérience des greffes chez les patients thalassémiques (LUCARELLI G. 1993; CENTIS F. 1995; GIARDINI C. 1995; ANGELUCCI E. 2000; LA NASA G. 2002). Ils réalisent 18 mois après la greffe, chez tous les patients thalassémiques une biopsie hépatique. Ils ont d'ailleurs étudié précédemment le risque encouru par cette attitude invasive et ont retrouvé un risque de 0,5 % de complications non fatales, risque qui était diminué à 0,1 % en cas de geste échoguidé (ANGELUCCI E. 1995). Ils débutent alors un programme de saignées chez tous les patients présentant une concentration hépatique en fer supérieure à 125 µmol/g de foie sec et intensifie ce programme si elle dépasse 270 µmol/g de foie sec. Ce programme comporte des saignées de 6 mL/kg tous les 14 jours sauf si le taux d'hémoglobine est inférieur à 9,5g/dL ou si la tension artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg. Ils continuent le programme jusqu'à avoir obtenu une ferritinémie inférieure à 100 µg/L. Les saignées sont le traitement de première intention. Sinon,

lorsqu'il s'agit d'un enfant de moins de 11 ans, ou de moins de 25 kg, ou si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL, ou si le patient a présenté des épisodes de défaillance cardiaque, ou s'il n'y a pas d'abord veineux périphérique, ou s'il n'y a pas une bonne compliance au programme de saignées, ou s'il existe un chimérisme mixte, ils ont recours à un traitement par DESFERAL®. Ils ont noté que leurs patients amélioraient leurs fonctions cardiaques avec le programme de saignées (MARIOTTI E. 1998). Ils ont remarqué que les patients de moins de 8 ans avaient spontanément normalisé leur charge ferrique après la greffe dans un délai de 6 ans (MURETTO P. 1994). D'autres auteurs proposent de traiter précocement les patients thalassémiques après une greffe de moelle, selon des modalités légèrement différentes (LI CK. 2000).

Les **patients drépanocytaires** peuvent aussi recevoir des transfusions itératives avant la greffe. Dans notre étude, les deux des trois enfants drépanocytaires présentaient une ferritinémie inférieure à 1000 µg/L dès la première année de suivi. Par contre, le troisième enfant conservait une évaluation de la charge ferrique en IRM supérieure à 200 µmol/g de foie sec après 3 ans.

Les **patients porteurs du virus de l'hépatite B ou C** doivent aussi être surveillés étroitement. Toujours la même équipe a étudié la relation entre la surcharge en fer et les hépatites. Ils ont noté que 50 % de leurs patients thalassémiques porteurs du virus de l'hépatite C normalisaient leurs transaminases avec le programme de saignées (ERER B. 1994). Le bénéfice à proposer un traitement chélateur du fer chez les patients porteurs de virus de l'hépatite B ou C, même en dehors de greffe de moelle est clairement démontré (CARLO C. 2003). Ils ont aussi retrouvé que tous leurs patients qui étaient porteurs d'une hépatite C et qui avaient une surcharge ferrique hépatique

supérieure à 390 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec avaient présenté une évolution vers la fibrose en moins de 4 ans (ANGELUCCI E. 2002). Il faut donc traiter plus précocement un patient qui présente une surcharge hépatique importante après la greffe et qui est porteur de l'hépatite B ou C. Enfin, diverses études ont été réalisées afin d'évaluer la réponse au traitement par interféron α . Ce traitement est réalisable chez des patients allogreffés et n'interfère pas avec la prise de greffe (GIARDINI C. 1997). Certains auteurs ont trouvé que la mise en route d'un traitement chélateur du fer pouvait améliorer la réponse au traitement par interféron α chez les patients non greffés, mais d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette amélioration. Toutefois, Sievert et al. n'ont pas retrouvé de différence de surcharge hépatique entre les patients qui répondent bien au traitement par interféron α et ceux qui ne répondaient pas bien parmi 38 patients thalassémiques allogreffés (SIEVERT W. 2002). Mais, le fait de diminuer la surcharge ferrique chez les patients porteurs d'une hépatite virale, permet de diminuer de façon certaine l'évolution vers la fibrose hépatique.

Par ailleurs, il est à noter aussi qu'environ 10 % des patients qui étaient infectés par le virus de l'hépatite C deviennent séronégatifs après la greffe de moelle. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe un risque accru d'hépatocarcinome lorsque les patients présentent à la fois une surcharge ferrique importante et une infection par un virus de l'hépatite B ou C.

Pour les **patients homozygotes pour la mutation de la protéine HFE**, il est proposé de débiter un programme de saignée pour des taux inférieurs à ce que l'on accepte dans la thalassémie. Ainsi, le traitement est généralement indiqué pour les hommes qui présentent une ferritinémie supérieure à 300 $\mu\text{g/L}$ et pour les femmes qui en présentent une supérieure à 200 $\mu\text{g/L}$. Or on estime qu'un homme sur 500 est porteur

d'une double mutation qui est responsable dans un cas sur deux environ d'une hémochromatose génétique sévère. Même si aucun patient de notre étude n'est homozygote pour la mutation de la protéine HFE, il est probable vu le nombre croissant des greffes de CSH réalisées que certains patients seront atteints d'hémochromatose génétique parmi les patients greffés. De plus, il a été remarqué qu'il existait une proportion très importante, environ 10 %, parmi la population Nord-Européenne, de mutation de la protéine HFE chez les patients présentant une anémie sidéroblastique (PORTER JB 2001, VARKONYI J. 2003). Il peut donc paraître logique de proposer de rechercher systématiquement une hémochromatose génétique chez ces patients qu'ils soient greffés ou non. On peut aussi proposer la mise en route plus précoce d'un traitement chélateur du fer ou un programme de saignée chez des patients à qui on retrouverait une hémochromatose génétique.

Enfin, d'autres patients présentant une **anémie chronique** comme l'anémie de Fanconi ou de Blackfan-Diamond peuvent nécessiter des transfusions sanguines itératives et on peut donc proposer un traitement chélateur de fer bien avant la greffe si ces patients présentent une surcharge ferrique (PORTER JB. 2001).

3. Quels traitements utiliser ?

a) L'érythropoïétine

L'EPO est un facteur de croissance hématopoïétique qui agit sur les cellules progénitrices érythrocytaires : elle augmente de façon modérée le nombre de cellules érythrocytaires immatures (Erythroid burst-forming units ou BFU-E). Elle provoque

aussi un afflux de cellules BFU-E dans le compartiment des cellules érythrocytaires plus matures (Erythroid colony-forming units ou CFU-E) et elle stimule leurs différenciations. Elle empêche la mort programmée des cellules CFU-E leur permettant ainsi de se différencier en érythrocytes. La production d'EPO se fait au niveau du rein où elle est régulée en fonction de l'oxygène qui lui est délivré afin de maintenir un taux physiologique de globules rouges. De plus en plus, on s'aperçoit qu'elle présente de nombreux autres effets : elle joue un rôle dans diverses réponses cellulaires, notamment la mitogénèse, le chimiotactisme, l'angiogénèse, la mobilisation intracellulaire de calcium, et l'inhibition de l'apoptose (LAPPIN T. 2002). Elle joue aussi un rôle paracrine et autocrine certain au niveau du cerveau (l'érythropoïétine plasmatique ne traverse pas la barrière hémato-méningée) et au niveau des gonades. Acs et al. ont rapporté par ailleurs une expression d'EPO spontanée et stimulée par l'hypoxie au niveau des cellules du cancer du poumon ainsi que l'expression du récepteur de l'EPO. L'EPO stimule la prolifération des cellules du cancer du poumon (ACS G. 2001).

Son utilisation dans de nombreux cancers chez l'adulte est maintenant reconnue. L'anémie dans les cancers présente plusieurs mécanismes : perte sanguine, hémolyse, infiltration médullaire, et toxicité médullaire des chimiothérapies utilisées. Dans certains cancers principalement dans certaines tumeurs solides, il existe une diminution de l'EPO circulante par rapport à l'anémie, suggérant un mécanisme de régulation de l'EPO défectueux. Il a été montré que certaines cytokines pro-inflammatoires (Interleukine 1, Tumor Necrosis Factor- α) diminuaient la synthèse de l'EPO. Il a maintenant été clairement montré que son utilisation chez les patients cancéreux permettait une augmentation de la concentration en hémoglobine, une diminution des transfusions sanguines durant les traitements ainsi qu'une amélioration de la qualité de

vie des patients, notamment une augmentation des fonctions cognitives. La diminution des besoins transfusionnels en cours d'un traitement par EPO est estimée selon les différentes études, entre 30 et 60 %.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé propose en 2002, après avoir analysé de nombreuses études, de recommander « systématiquement la prescription d'EPO chez les patients recevant une chimiothérapie anémifiante ». Elle précise qu'il est « indispensable dans ce cas de favoriser la prescription concomitante de paramètres (EPO pré-thérapeutique) permettant de préjuger de son efficacité ou un schéma standardisé de son utilisation permettant d'établir des règles d'arrêt en cas d'inefficacité » (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé 2002). Elle reprend différentes études qui ont permis de déterminer des facteurs prédictifs positifs de survenue d'une anémie sévère avec nécessité de recourir aux transfusions : anémie avec une hémoglobine inférieure à 12 g/dL avant traitement (Odds ratio = 14, score arbitraire = 3), score OMS supérieur à 1 (OR = 2, score arbitraire = 1), et lymphocytose sanguine inférieure à 0,7G/L (OR = 2, score arbitraire = 1). Le risque de recourir aux transfusions est de l'ordre de 30 % si le score est supérieur ou égal à 4 (RAY-COQUARD I. 1999). Elles ont aussi permis de déterminer des facteurs prédictifs positifs de réponse au traitement (BEGUIN Y. 1998):

- Concentration d'EPO sérique basse pour le degré d'anémie, correspondant à une production inadéquate d'EPO. Certaines chimiothérapies comme le cisplatine, présente une toxicité directe sur le rein provoquant une diminution de production d'EPO, en plus de la myélosuppression habituelle des drogues cytotoxiques.
- Ferritinémie n'excédant pas 400 ou 500 µg/L.
- Présence de Cisplatine dans la polychimiothérapie.

- Myélome avec ou sans traitement chimiothérapique.
- Augmentation précoce de la concentration en hémoglobine et des réticulocytes dès les 2 à 4 premières semaines de traitement.
- Elévation précoce du taux du récepteur soluble de la transferrine.

Le délai minimal d'obtention d'un début de réponse au traitement par EPO est de 2 à 3 semaines. Il faut donc savoir mettre en route ce traitement avant la survenue d'une anémie sévère qui nécessitera d'avoir recours à des transfusions sanguines.

L'American Society of Clinical Oncology et l'American Society of Hematology proposent aussi dans un "guideline" l'utilisation de l'EPO chez les patients atteints de cancer (RIZZO D. 2002). Leurs recommandations s'appuient sur des méta-analyses effectuées sur un grand nombre d'études concernant l'EPO et les cancers. Elles sont très proches des recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Elles fixent des bornes de concentrations en hémoglobine à partir desquelles, on peut avoir recours à un traitement par EPO : hémoglobine inférieure à 10 g/dL, ou inférieure à 12g/dL avec une diminution rapide. Les doses d'EPO recommandées sont de 150 U/kg, 3 fois par semaine pendant une durée d'au moins 4 semaines, pouvant être augmentées à 300 U/kg, 3 fois par semaine en cas d'efficacité insuffisante ou 40 000 U par semaine chez l'adulte. Le traitement par EPO est continué si la concentration en hémoglobine à augmenter de 1 à 2 g/dL en 6 à 8 semaines. Le traitement est interrompu ou diminué si la concentration en hémoglobine dépasse 12 g/dL.

Une nouvelle forme d'EPO de demi-vie plus longue, Darbepoetin alpha, est par ailleurs commercialisée dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïde et recevant une chimiothérapie, à la posologie de 2,25 µg/kg, 1 fois par semaine depuis 2001 en France. Ces posologies peuvent être doublées en cas d'insuffisance d'efficacité du traitement.

En ce qui concerne les enfants, peu de données sont disponibles : la plupart des études sont focalisées sur des patients adultes. Les quelques études pédiatriques réalisées avec des doses modérées d'EPO retrouvent des résultats à peu près similaires à ceux des adultes. Beck et al. ont étudié, dans un essai de phase I-II, en 1995, des doses croissantes d'EPO, allant de 25 à 100 U/kg. Ils retrouvèrent une augmentation de la concentration en hémoglobine chez 39 % des enfants sans noter aucun effet délétère (BECK MN. 1995). Bolonaki et al. ont comparé l'efficacité d'un traitement par EPO chez un groupe de 15 enfants présentant une hémopathie avec un groupe de 15 enfants présentant une tumeur solide (BOLONAKI I. 1996). Ils retrouvèrent que les besoins en transfusions sanguines avaient diminué de 66 % dans chaque groupe. Ils notèrent que les patients qui avaient le mieux répondu au traitement par EPO étaient ceux qui avaient initialement un dosage plasmatique d'EPO inférieur à 100 U/L, tandis que ceux qui avaient un dosage supérieur à cette limite n'avaient pas bien répondu. Leon et al. ont étudié, en 1998, l'efficacité d'un traitement par EPO à la dose de 150U/kg/j, 5 jours par semaine, pendant 12 semaines chez 35 enfants présentant des tumeurs solides qu'ils comparèrent à un groupe contrôle historique (LEON P. 1998). Ils retrouvèrent que 72 % de leurs patients avaient répondu au traitement. La concentration en hémoglobine était passé de 9,8 +/- 0,6 g/dl à 12,4 +/- 1,7 g/dl à la fin du traitement. Il n'y avait pas d'augmentation du taux d'hémoglobine dans le groupe contrôle. Des transfusions sanguines étaient nécessaires chez 16 % des patients sous EPO tandis qu'il avait été de 96 % dans le groupe contrôle. Porter et al. ont étudié chez 20 enfants atteints de sarcomes, en 1996, l'utilisation de l'EPO à la dose de 150 U/kg, 3 fois par semaine avec une augmentation progressive des doses en cas de persistance de besoins transfusionnels, au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, avec placebo (PORTER JC. 1996). Ils ont retrouvé que les besoins transfusionnels dans le groupe des

patients traités par EPO était de 23 ml/kg, tandis qu'ils étaient de 80 ml/kg chez les patients traités par placebo ($p = 0,02$). Il n'était pas noté de différences de durée des neutropénies. Tous leurs patients recevaient une supplémentation martiale de 6 mg/j de fer élément. Bien que ces résultats soient encourageants, il est nécessaire de réaliser des études randomisées avec un plus grand nombre de patients afin de bien déterminer les indications de l'EPO chez les enfants comme cela a été fait chez les adultes.

L'utilisation plus large de l'EPO dans les cancers de l'adulte et aussi probablement dans les cancers de l'enfant permettrait aux patients de recevoir moins de transfusions sanguines et donc de présenter moins de surcharges ferriques. Les patients présentant les pathologies les plus sévères et nécessitant d'avoir recours à une greffe de cellules souches hématopoïétiques pourraient bénéficier dès le début de leurs traitements anti-cancéreux d'un traitement par EPO et ils présenteraient ainsi moins de surcharges ferriques au moment de la greffe. Or, nous l'avons vu, la surcharge ferrique d'après la greffe est fortement dépendante de la surcharge ferrique d'avant la greffe. Le premier traitement de la surcharge ferrique doit donc débuter le plus tôt possible, dès le début de la chimiothérapie. Rappelons qu'une grande partie des patients reçoivent davantage de transfusions sanguines avant la greffe qu'après la greffe. Le traitement par EPO doit donc aussi être vu comme un **traitement préventif de la surcharge en fer avant la greffe**, même s'il ne fait que de la diminuer, notamment chez les patients cancéreux. De nombreux auteurs qui ne trouvent pas l'efficacité de l'EPO suffisante, ne prennent en compte que le gain de transfusions sanguines mais occultent complètement le problème de la surcharge ferrique. Il faut dire que pratiquement aucune étude s'intéressant à l'efficacité de l'EPO n'étudie la surcharge ferrique. Nous avons vu qu'il existe des valeurs seuils en terme d'importance de la surcharge ferrique ainsi qu'en terme de durée d'exposition, au delà desquelles les conséquences cliniques sont

importantes. La diminution des besoins transfusionnels même de 30 % peut permettre de ne pas dépasser les valeurs seuils ou de diminuer de façon importante la durée d'exposition.

De nombreuses études ont aussi étudié l'efficacité du traitement par EPO au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Elles ont montré dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques que le traitement par EPO augmentait la prise de greffe de la lignée érythrocytaire. Les premières études ont permis de montrer l'efficacité de ce traitement, et son innocuité. En particulier, il n'y avait pas de différences de prises des autres lignées hématologiques, et il n'y avait pas non plus de différences de GVH, de rechutes, de mortalités ni d'effets adverses particuliers de notés (KLAESSON S. 1994, LINK H. 1994). Link et all, ont montré, dans une étude comparative, multicentrique, en double aveugle, une diminution franche des besoins transfusionnels après la greffe, en comparant un groupe de 57 patients allogreffés traités par EPO, à la dose de 150 U/kg du jour de la greffe jusqu'à l'indépendance transfusionnelle ou jusqu'à J41, versus 57 patients allogreffés recevant un placebo. Ils retrouvèrent que les besoins transfusionnels étaient significativement diminués (pratiquement de moitié) dans le groupe de patients recevant le traitement par EPO, à partir de J21, par rapport au groupe de patients recevant un placebo. Toutefois, la plus grande partie des transfusions sanguines étaient réalisées avant J21 dans les deux groupes. En comparant la totalité des transfusions nécessaires dans les 2 groupes de J0 à J100, la différence est moindre: 10,4 transfusions dans le groupe avec EPO contre 13,2 transfusions dans le groupe placebo, soit une diminution d'environ 21,2 %. Par ailleurs, cette même étude ainsi que d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfices à utiliser l'EPO dans le cadre des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques

(LINK H. 1994, CHAO N. 1994, LOCATELLI F. 1994). Les études randomisées n'ont pas retrouvé de diminution du nombre de transfusions nécessaires ou de diminution du délai de reconstitution de la lignée érythrocytaire. D'autres études plus récentes cherchent les modalités permettant d'optimiser l'efficacité de l'EPO pendant la greffe et il semblerait que les résultats soient meilleurs si l'EPO n'est débuté qu'à J35 (BARON F., 2002).

Quelques études non randomisées ont été réalisées chez les enfants. Locatelli et al. ont réalisé une étude pilote comparant l'efficacité d'un traitement par EPO à la dose de 75 U/kg/j pendant les 30 jours suivant la greffe chez un groupe de 10 patients allogreffés et chez un groupe de 10 patients autogreffés pour une leucémie aiguë en les comparant à des cohortes historiques comportant les mêmes pathologies (LOCATELLI F. 1994). Ils ont retrouvé que les besoins transfusionnels étaient diminués chez les patients allogreffés traités par EPO (1,7 +/- 1,3 transfusions versus 5,1 +/- 3 transfusions dans le groupe historique, $p < 0,001$). Par contre, ils ont noté des taux plasmatiques normaux d'EPO chez les patients autogreffés et ils n'ont pas démontré d'efficacité du traitement par EPO chez ces patients. L'efficacité semblerait être identique chez les enfants à celle des adultes, pour les patients allogreffés, mais des études plus approfondies semblent nécessaires avant de pouvoir extrapoler les résultats obtenus chez les adultes aux enfants, qui présentent d'ailleurs globalement moins de surcharge ferrique que les adultes.

. L' EPO peut donc être considérée comme un **traitement efficace pendant la greffe pour diminuer le nombre de transfusions** nécessaires, et donc **diminuer la surcharge ferrique post-greffe**.

De plus, certains auteurs ont utilisé l'EPO **après la greffe** pour traiter des anémies de différentes origines. Santamaria et al. ont notamment traité avec succès une femme de 40 ans qui présentait une aplasie de la lignée érythrocytaire liée à une incompatibilité ABO majeure (SANTAMARIA A. 1997). Les besoins transfusionnels persistaient 11 mois après la greffe, malgré la conversion de la patiente au groupe sanguin du donneur et l'absence d'isoagglutinine anti-donneur détecté dans le plasma. Le traitement par EPO a permis une correction rapide de cette anémie, sans recours à de nouvelles transfusions. Fujimori et al. l'ont aussi utilisé chez 9 patients allogreffés qui avaient initialement recouvré une lignée érythrocytaire correcte, mais qui ont secondairement présenté une anémie sévère liée soit à une GVH sévère, une infection à CMV ou à une production insuffisante d'EPO (FUJIMORI Y. 1998). Les doses utilisées étaient autour de 40000 U/semaine. Six de leurs patients ont eu un taux d'hémoglobine au moins augmenté de 2g/dL. Par contre, il n'y a pas eu d'efficacité de ce traitement chez les 3 patients qui présentaient une GVH sévère.

Enfin, de nombreux auteurs ont utilisé l'EPO après la greffe, le plus souvent en association avec un traitement par des saignées.

b) Les médicaments chélateurs du fer

Les médicaments chélateurs du fer sont les traitements de référence des patients en surcharge en fer liée aux transfusions, en particulier les patients thalassémiques, drépanocytaires et les patients présentant une anémie chronique comme les anémies de Blackfont-Diamond.

Il est à noter que les médicaments actuellement utilisés en pratique clinique courante présentent aussi une activité anti-tumorale modeste et que de nouveaux

médicaments chélateurs du fer sont en étude à visée anti-tumorale (BUSS JL. 2003, RICHARDSON DR. 2002).

Nous parlerons principalement de 2 médicaments : la déféroxamine (ou DESFERAL®), de la déféripone. D'autres médicaments sont en cours d'étude mais n'ont pas encore d'utilisation pratique courante.

(1) La déféroxamine

La déféroxamine est un agent chélateur des anions trivalents : ion ferrique et ion d'aluminium. Chaque molécule de déféroxamine se fixe à une molécule de fer. Les constantes de formations des complexes sont très élevées. L'affinité de la déféroxamine pour les ions divalents tels que le Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} est nettement inférieure. Grâce à ses propriétés, la déféroxamine est capable de fixer le fer libre du plasma, le plus toxique notamment pour le cœur, et le fer des cellules. Elle forme ainsi le complexe ferrioxamine. L'excrétion urinaire de ce complexe est pour l'essentiel le reflet de la chélation du fer plasmatique, tandis que l'élimination fécale reflète principalement la chélation du fer intrahépatique. Il est à noter que la déféroxamine peut aussi chélater l'aluminium.

Il s'agit actuellement du **traitement de référence** des patients polytransfusés chez lesquels on veut réduire la surcharge ferrique (BRITTENHAM GM. 1994). Les recommandations pédiatriques et adultes actuelles pour un traitement par déféroxamine sont les suivantes (LANZKOWSKY P. 2000):

- Débuter le traitement quand la ferritinémie est supérieure à 1000 $\mu\text{g/L}$.

- S'assurer de l'excrétion adéquate du fer dans les urines en réalisant au préalable un test à la déféroxamine.
 - o Collection des urines des 24 h.
 - o Desféral® : 40 mg/kg IV pendant 8 h, à débiter en même temps que le recueil des urines.
 - o Continuer le recueil des urines.
 - o La chélation du fer peut être poursuivie si l'excrétion urinaire est supérieure à 50 % de la surcharge ferrique journalière (1ml de sang = 3/4 mg de fer).
- La posologie habituelle est de 40 à 60 mg/kg/j SC pendant 8 à 10 h la nuit à l'aide d'une pompe électronique, 5 jours par semaine. On peut parfois l'utiliser IV avec une posologie maximale de 100 mg/kg/j.
- La vitamine C augmente l'excrétion du fer par le Desféral®. La dose journalière recommandée est 2 à 5 mg/kg.
- Les effets indésirables du Desféral® sont des réactions au point d'injection, des réactions locales à type de prurit avec rash cutané, hyperthermie, des réactions anaphylactiques, une toxicité oculaire (cataracte, réduction du champ visuel, moins bonne vision nocturne) et une toxicité auditive.

La toxicité du Desféral® est augmentée quand il n'y a plus assez de fer excrétable.

Une seule équipe à notre connaissance, l'équipe du Pr Lucarelli, a proposé de l'utiliser **pendant la greffe** de moelle, sans avoir noté d'effet délétère immédiat chez des patients greffés pour des thalassémies (GAZIEV D. 1995). Ils ont traité 15 patients par déféroxamine à la dose de 40 mg/kg/j en les comparant avec 15 patients sans

traitement chélateur du fer. Ils n'ont pas constaté de différence de prise de greffe, mais par contre ils ont noté une nette diminution de la charge ferrique chez les patients traités par déféroxamine 6 mois après la greffe (2081 versus 4187 $\mu\text{g/L}$; $p = 0,007$).

De nombreux auteurs ont recours **après la greffe** aux médicaments chélateurs du fer, comme traitement de seconde intention, notamment chez des patients supportant mal les saignées (GIARDINI C. 1993,1995). Li et al. ont retrouvé chez 15 patients recevant un traitement par Desféral® et 9 patients bénéficiant d'un programme de saignées la même efficacité aux 2 traitements. La ferritinémie est passée respectivement de 5292 à 665 $\mu\text{g/L}$ pour le traitement chélateur de fer et de 2453 à 588 $\mu\text{g/L}$ pour le traitement par saignées (LI CK. 2000).

(2) Défériprone

Trois molécules de défériprone sont nécessaires pour fixer une molécule de fer. Les liaisons sont moins fortes que celles réalisées par la déféroxamine. L'élimination du complexe formé se fait principalement par voie urinaire. Le médicament se prend par voie orale, son pic plasmatique est rapide ainsi que sa demi-vie d'élimination.

L'efficacité de la défériprone est inférieure à celle de la déféroxamine et une dose journalière de 75 mg/kg/j en 3 prises correspond à environ 60 % d'une injection sous-cutanée de 50 mg/kg. De nombreuses études ont été réalisées chez des patients thalassémiques et il semble que l'efficacité de ce traitement en monothérapie est insuffisante pour ramener la charge ferrique à des taux acceptables (OLIVIERI N. 1998). Par ailleurs, l'efficacité à long terme n'est pas bien connue puisque les études réalisées portent sur un suivi maximal d'environ 5 ans.

Les principaux effets indésirables sont une agranulocytose réversible à l'arrêt du traitement et des arthralgies pas toujours réversibles.

En pratique, la plupart des auteurs proposent la défériprone comme traitement de seconde intention, en cas d'impossibilité de poursuivre un traitement par déféroxamine. Certains auteurs proposent aussi ce traitement chez les patients thalassémiques mineurs pour une plus grande facilité d'usage (OLIVIERI N. 1993).

A notre connaissance, aucun article n'a été publié sur l'utilisation de la défériprone après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

c) Les saignées

C'est le **traitement le plus efficace et le moins toxique**. On considère qu'environ 1 ml de sang correspond à 3/4 mg de fer.

Les saignées peuvent être répétées fréquemment. Un des schémas thérapeutiques en pédiatrie est de retirer 6 mL/kg tous les 14 jours (ANGELUCCI E. 1997). Ils varient bien entendu en fonction de la quantité de fer à éliminer et de la tolérance clinique et hématologique du patient.

Les saignées sont le **traitement de référence** de la surcharge ferrique chez les patients atteints d'hémochromatose génétique (BARTON JC. 1998). Les saignées sont poursuivies jusqu'à obtenir un niveau très bas de ferritine ($< 20 \mu\text{g/L}$), puis sont réalisées de façon périodique afin de ne pas laisser le fer s'accumuler de nouveau.

Elles constituent aussi le **traitement le plus efficace après une greffe** de cellules souches hématopoïétiques quand les patients ont retrouvé une lignée érythrocytaire normale (BARTON JC. 2000). Elles permettent une diminution de la charge ferrique et dans un certain nombre de cas d'en améliorer les conséquences

cliniques, notamment au niveau cardiaque et hépatique. Angelucci et al. ont étudié la charge ferrique chez 41 patients thalassémiques greffés chez lesquels ils ont réalisé un programme de saignées entre 2 et 7 ans après la greffe pendant 35 mois (+/- 17 mois) (ANGELUCCI E. 1997). Les ferritinémies sont passées de 2587 $\mu\text{g/L}$ [2129 à 4817] à 417 $\mu\text{g/L}$ [210 à 982] ($p < 0,0001$). La charge ferrique évaluée par des biopsies hépatiques a diminuée de 372 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec [277 à 503] à 75 $\mu\text{mol/g}$ de foie sec [29 à 261] ($p < 0,0001$). Les transaminases se sont nettement améliorées, ainsi que le score de Knodell passant de 6,9 à 4,9. Ils ont aussi noté une nette amélioration de la fonction cardiaque de leurs patients thalassémiques greffés qui présentaient des troubles infracliniques de la contraction ventriculaire et de la fonction diastolique lors d'un programme de saignées (MARIOTTI E. 1998). Ils ont suivi de façon régulière 17 patients et, au cours du programme de saignées, tous leurs patients ont normalisé leurs fonctions cardiaques. Enfin, ils ont étudié l'effet de la déplétion en fer chez des patients thalassémiques, greffés, porteurs de l'hépatite C, présentant une cirrhose hépatique ayant débutée avant ou après la greffe (MURETTO P. 2002). Six patients ont été suivis bénéficiant à la fois d'un traitement antiviral et de saignées. Les biopsies hépatiques ont montré une normalisation de la surcharge ferrique hépatique chez 4 patients. Les transaminases se sont améliorées chez tous les patients et se sont normalisées chez 5 patients. L'inflammation hépatique a diminué chez tous les patients et a disparu chez 2 patients. Les biopsies hépatiques ont montré une régression partielle ou totale de la cirrhose chez l'ensemble des patients.

D'autres auteurs, Tomas et al. ont aussi remarqué aussi une amélioration des transaminases chez des patients greffés qui bénéficiaient de saignées (TOMAS JF. 2000).

d) Les associations

Différentes stratégies de traitements des surcharges en fer associent plusieurs traitements pour plus d'efficacité.

Fréquemment, il est associé un traitement par EPO avec les saignées, afin d'optimiser la déplétion ferrique (DE LA SERNA J. 1999, SHINJO K. 2001). Toutefois, à notre connaissance, cette attitude n'a pas été comparée de façon randomisée aux traitements utilisés seuls.

Par ailleurs, il semblerait que l'association déféroxamine-défériprone serait plus efficace qu'un traitement par déféroxamine, mais peu de patients ont été traité selon ce schéma et il est encore difficile d'identifier une éventuelle toxicité plus importante (FADI M. 2003, HOFFBRAND AV. 2003).

4. Propositions thérapeutiques

Les propositions thérapeutiques sont les suivantes :

- réalisation d'une **recherche de mutations de la protéine HFE** chez tous les patients présentant une surcharge ferrique importante avant la greffe. Cette recherche peut d'ailleurs se faire maintenant après la greffe sur un frottis de muqueuse jugale.
- **bilan de la surcharge ferrique avant la greffe** : ferritinémie et IRM hépatique (comme cela est réalisé actuellement dans le Secteur de Transplantation Médullaire du service d'Onco-Hématologie pédiatrique de Nancy).

- **surveillance annuelle** de la ferritinémie de tous les **patients à risque** de surcharge importante ou prolongée :

- **Polytransfusés** : plus de 20 transfusions avant les greffes et tous les patients ayant nécessité beaucoup de transfusions (seuil non déterminé, il semblerait que les patients qui présentent en moyenne plus de 7 transfusions par an depuis la première transfusion soient tous en surcharge ferrique) dans les mois qui suivent la greffe.
- Patients porteurs d'une **hépatite virale**.
- Patients présentant les **facteurs de risque** retrouvés **dans notre étude** (Age adulte, femmes, incompatibilité ABO, patients cancéreux).
- Patients homozygotes ou double hétérozygotes pour **les mutations de la protéine HFE** (et éventuellement les patients hétérozygotes en absence de données connues).

Pour les autres patients la surveillance proposée peut être d'une ferritinémie tous les 2 ans jusqu'à normalisation de la charge ferrique.

- **bilan des 2 ans** : les patients qui présentent une ferritinémie supérieure à 1000 µg/L à 2 ans doivent bénéficier d'une IRM hépatique.

Parmi ces patients, les **patients à risque de complications rapides** (patients thalassémiques, drépanocytaires, porteurs d'hépatite virale, polytransfusés sur une longue période avant la greffe, patients présentant des cardiopathies) et qui présentent une **surcharge hépatique supérieure à 125 µmol/g de foie sec** doivent être traités. Les

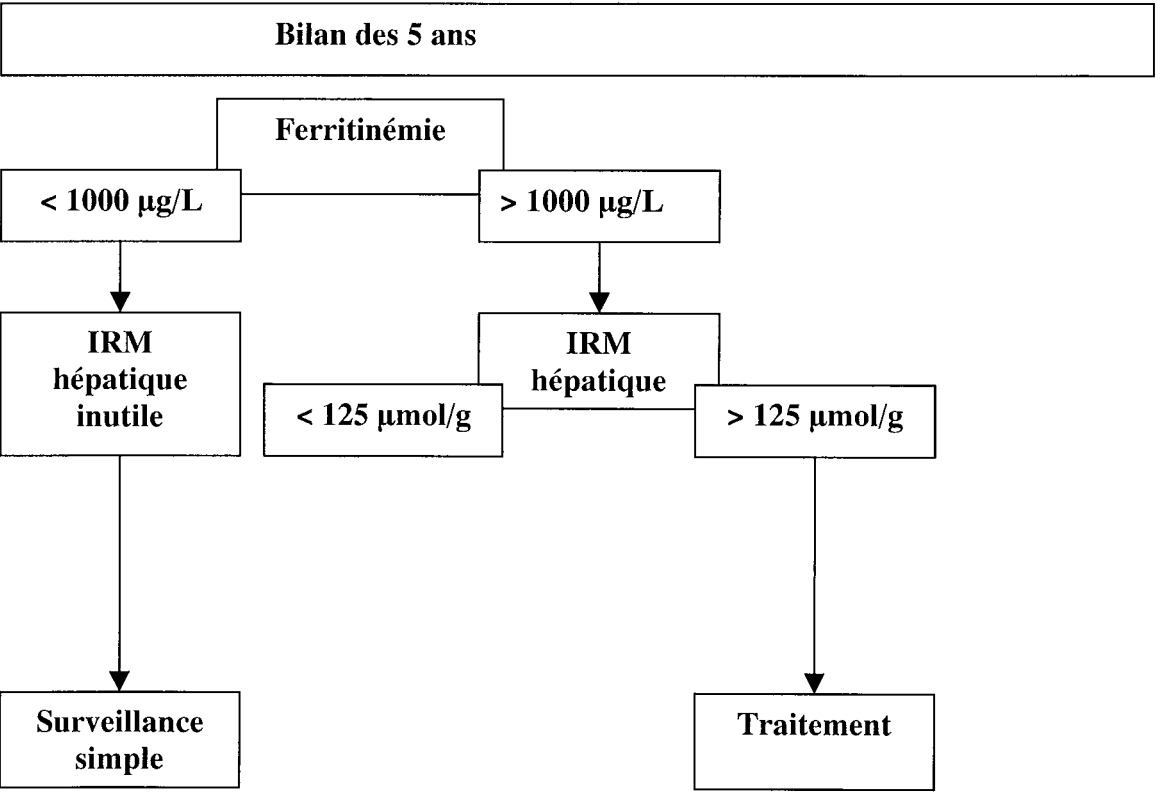
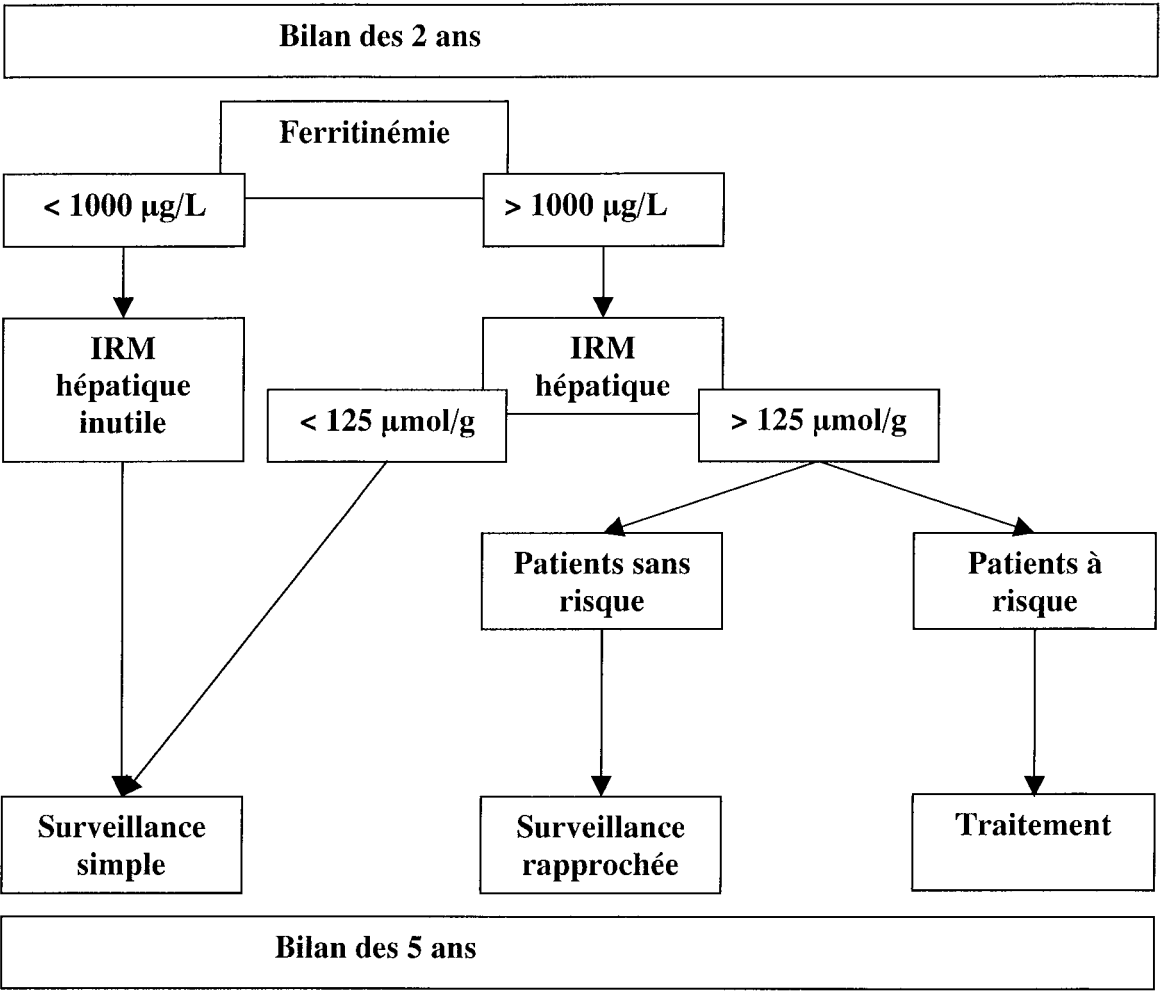
traitements de première intention sont les saignées (6 mL/kg tous les 14 jours) quand elles sont réalisables, éventuellement accompagnées d'un traitement par EPO (plutôt Darbepoetin alpha, à la posologie de 2,25 µg/kg, 1 fois par semaine pour diminuer la charge de soins). Les traitements de seconde intention reposent sur les médicaments chélateurs du fer en particulier le DESFERAL® (40 à 60 mg/kg/j SC sur 8 à 10 h la nuit, 5/7 j). L'objectif est de ramener la ferritinémie à un taux normal, à défaut en dessous de 1000 µg/L. Cette attitude est reprise de la conduite à tenir proposée par l'équipe du Pr Lucarelli chez les patients thalassémiques après la greffe (LUCARELLI G. 2002).

Les autres patients qui présentent une surcharge supérieure à 125 µmol/g de foie sec doivent continuer d'être surveillés régulièrement.

Chez les patients qui présentent une charge ferrique inférieure à 125 µmol/g de foie sec, la surveillance peut être diminuée à une ferritinémie tous les 2 ans.

- **bilan des 5 ans** : les patients qui continuent de présenter une ferritinémie supérieure à 1000 µg/L doivent bénéficier de nouveau d'une IRM hépatique. Les patients qui présentent une **surcharge ferrique hépatique supérieure à 125 µmol/g de foie sec** doivent alors être traités.

Propositions thérapeutiques



V. Conclusion

Compte tenu des limites de notre étude qui est rétrospective avec un nombre de patients limités, les résultats obtenus sont à considérer avec réserve.

Néanmoins, ce travail nous a permis de suggérer le rôle prédictif de surcharge ferrique à long terme après la greffe de certains facteurs. En particulier, l'analyse multivariée a permis d'isoler les éléments suivants :

- Le nombre de transfusions de CGR avant la greffe (plus de 20 transfusions).
- L'âge des patients.
- Le sexe féminin.
- L'incompatibilité ABO mineure ou majeure.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de rôle prédictif majeur des transfusions sanguines réalisées après la greffe dans la surcharge ferrique. D'ailleurs, on constate qu'en moyenne les patients sont plus transfusés avant la greffe qu'après la greffe, et que les patients reçoivent globalement le même nombre de transfusions après la greffe quelle que soit la greffe réalisée (greffes génoidentiques ou non apparentées ou autogreffes).

D'autres études restent à réaliser de façon prospectives afin de confirmer les résultats que nous avons obtenus chez les patients ayant bénéficié de greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Par ailleurs, certains patients (patients thalassémiques, drépanocytaires, porteurs d'hépatite chronique C ou B) risquent plus de développer des complications (fibrose, ou cirrhose hépatique, hépatocarcinome, cardiotoxicité) pouvant devenir rapidement irréversibles.

Il est donc important d'introduire un traitement précocement afin d'éviter la survenue de pareilles complications, surtout chez les patients à risque. Ce traitement doit débiter par un **traitement « préventif »** avant la greffe : EPO chez les patients cancéreux adultes, et probablement chez les enfants cancéreux, traitements chélateurs du fer chez les patients polytransfusés ou les patients porteurs d'hépatite virale. Le **traitement curatif** après la greffe repose en première intention sur un programme de saignées quand elles peuvent être réalisées éventuellement associées à un traitement par EPO. Les traitements de deuxième intention sont les traitements chélateurs du fer dont principalement la déféroxamine ou DESFERAL®.



VI. BIBLIOGRAPHIE

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2002). Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaires et Recommandations.

ACS G., ACS P., BECKWITH SM. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561-3565.

ANGELUCCI E., BARONCIANI D., LUCARELLI G. et al. Needle liver biopsy in thalassaemia : analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995; 89: 757-761.

ANGELUCCI E., MURETTO P., LUCARELLI G. et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients. *Blood* 1997; 90: 994-998.

ANGELUCCI E., MURETTO P., LUCARELLI G. et al. Treatment of iron overload in the "ex-thalassemic. Report from the phlebotomy program." *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 288-293.

ANGELUCCI E., BRITTENHAM GM., MC LAREN CE. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-331.

ANGELUCCI E., MURETTO P., NICOLUCCI A. et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 17-21.

AZAR N., VALLA D., ABDEL-SAMAD I. et al. Liver dysfunction in allogenic bone marrow transplantation recipients. *Transplantation* 1996; 62: 56-61.

BAR BM., VAN DIJK BA., SCHATTENBERG A. et al. Erythrocyte repopulation after major ABO incompatible transplantation with lymphocyte-depleted bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 793-799.

BARON F., SAUTOIS B., BAUDOUX E. et al. Optimisation of recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2002; 30: 546-554.

BARTON JC., MC DONNELL SM., ADAMS PC. et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 932-939.

BARTON JC., BERTOLI LF. Transfusion iron overload in adults with acute leukemia : manifestations and therapy. *Am j Med Sci* 2000; 319: 73-78.

BEARMAN SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 1995; 85: 3005-3020.

BEARMAN SI., APPELBAUM FR., BUCKNER CD. et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6: 1562-1568.

BECK MN., BECK D. Recombinant erythropoietin in acute chemotherapy-induced anemia of children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 17-21.

BEGUIN Y. Prediction of response to optimise outcome of treatment with erythropoietin. *Sem Oncol* 1998; 25: 27-34.

BENJAMIN RJ., CONNORS JM., MC GURK S. et al. Prolonged erythroid aplasia after major ABO-mismatched transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 151-156.

BENJAMIN RJ., MC GURK S., RALSTON MS. et al. ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion* 1999; 39: 179-187.

BENSINGER W., PETERSEN FB., BANAJI M. et al. Engraftment and transfusion requirements after allogeneic marrow transplantation for patients with acute non-lymphocytic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 1989; 4: 409-414.

BLEI F., PUDER DR. *Yersinia enterocolitica* bacteremia in a chronically transfused patient with sickle cell anemia. Case report and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 430-434.

BONKOVSKY HL., BANNER BF., ROTHMAN AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 759-768.

BONKOVSKY HL., RUBIN RB., CABLE EE. et al. Hepatic iron concentration : noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology* 1999; 212: 227-234.

BONKOVSKY HL., SLAKER DP., BILLS EB. et al. Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 1079-1091.

BRISSOT P., BOUREL M., HERRY D. et al. Assessment of liver iron content in 271 patients : a reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology* 1981; 80: 557-565.

BUSS JL., TORTI FM., TORTI SV. The role of iron chelation in cancer therapy. *Curr Med Chem* 2003; 10: 1021-1034.

BRITTENHAM GM., BADMAN DG. Noninvasive measurement of iron : report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003; 101: 15-19.

BRITTENHAM GM., GRIFFITH PM., NIENHUIS AW. et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-573.

CARLO C., DANIELA P, GIANCARLO C. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1467-1471.

CENTIS F., DELFINI C., AGOSTINELLI F. et al. Correlation between soluble transferrin receptor and serum ferritin levels following bone marrow transplantation for thalassemia. *Eur J Haematol* 1995; 54: 329-333.

CHAO N., SCHRIER J., LONG G. et al. A randomised study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 83: 2823-2828.

CLEMENT, L. Complications précoces et séquelles après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant : comparaison de deux conditionnements, Busulfan versus Irradiation Corporelle Totale. Faculté de médecine de Nancy 2000 ; 128.

DE LA SERNA J., BORNSTEIN R., GARCIA-BUENO MJ. et al. Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogeneic transplantation to prevent liver toxicity. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 95-97.

DEUGNIER Y., TURLIN B. Iron and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 491-494.

DEUGNIER Y., TURLIN B., LOREAL O. Iron and neoplasia. *J Hepatol* 1998; 28: 21-25.

DIWAKARAN HH., BEFELER AS., BRITTON RS. et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 36: 687-691.

EBMT. Blood and Marrow Transplantation, European School of Hematology 2000.

EID Nada. La thalassémie majeure à l'âge adulte . Faculté de médecine de Nancy 2000 ; 81.

ERER B., ANGELUCCI E., LUCARELLI G. et al. Hepatitis C virus infection in thalassemia patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 14: 369-372.

ERNST O., SERGENT G., BONVARLET P. et al. Hepatic iron overload : diagnosis and quantification with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1205-1208.

FADI M., HOFFBRAND V., SHEIKH-TAHA M. et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121: 187-189.

FILES B., BRAMBILLA D., KUTLAR A. et al. Longitudinal changes in ferritin during chronic transfusion : a report from the Stoke Prevention Trial in Sickler Cell Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 284-290.

FUJIMORI Y., KANAMARU A., SAHEKI K. et al. Recombinant human erythropoietin for late-onset anemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 1998 ; 67: 131-136.

GALLATI S. Physiopathologie du métabolisme du fer et génétique de l'hémochromatose. *Forum Med Suisse* 2002 ; 41: 966-970.

GANDON Y., GUYADER D., HEAUTOT JF. et al. Hemochromatosis : diagnosis and quantification of liver iron with Gradient-Echo MR Imaging. *Radiology* 1994; 193: 533-538.

GAZIEV D., GIARDINI C., ANGELUCCI E. et al. Intravenous chelation therapy during transplantation for thalassemia. *Haematologica* 1995; 80: 300-304.

GIARDINI C., GALIMBERTI M., LUCARELLI G. et al. Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1995; 89: 868-872.

GIARDINI C., GALIMBERTI M., LUCARELLI G. et al. Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C after bone marrow transplantation for homozygous beta-thalassemia. *Bone marrow transplant* 1997; 20: 767-772.

GIARDINI C., LA NASA G., CONTU L. et al. Desferrioxamine therapy induces clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassemia : case report. *Bone marrow transplant* 1993; 12: 108-110.

GLUCKSBERG H., STORB R., FEFER A. et al. Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.

GORIN NC., LABOTIN M., FOUILLARD L., et al. Retrospective evaluation of autologous bone marrow transplantation versus allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical related donor in acute myelocytic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 111-117.

GRIGG AP., BHATHAL PS. Compound heterozygotie for haemochromatosis gene mutations and hepatic iron overload in allogenic bone marrow transplant recipients. *Pathology* 2001; 33: 44-49.

GUYADER D., GANDON Y., ROBERT JY. et al. Magnetic resonance imaging and assessment of liver iron content in genetic hemochromatosis. *J Hepatol* 1992; 15: 304-308.

HALONEN P., MATTILA J., RUUSKA T. et al. Liver histology after current intensified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia : microvesicular fatty change and siderosis are the main findings. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 148-154.

HALONEN P., MATTILA J., SUOMINEN P. et al. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* 2003; 111: 91-96.

HANN HW., KIM CW., LONDON WT. et al. Increased serum ferritin in chronic liver disease : a risk factor for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1989; 43: 376-379.

HOFFBRAND AV., COHEN A., HERSHKO C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102: 17-24.

ITO K., MITCHELL DG., GABATA T. et al. Hepatocellular carcinoma : association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology* 1999; 212: 235-240.

JOHNSTON DL., RICE L., VICK GW. et al. Assessment of tissue iron overload by nuclear magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1989; 87: 40-47.

KEEVER-TAYLOR CA., BREDESON C., LOBERIZA FR. et al. Analysis of risk factors for the development of GVHD after T cell-depleted allogeneic BMT : effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 620-630.

KIM MJ., MITCHELL DG., ITO K. et al. Hepatic iron deposition on MR imaging in patients with chronic liver disease : correlation with serial serum ferritin concentration. *Abdom Imaging* 2001; 26: 149-156.

KLAESSON S., RINGDEN O., LJUNGMAN P. et al. Reduced blood transfusions requirements after allogeneic bone marrow transplantation: results of a randomised, double-blind study with high-dose erythropoietin. *Bone Marrow Transplant* 1995; 13: 397-402.

KORNREICH L., HOREV G., YANIV I. et al. Iron overload following bone marrow transplantation in children : MR findings. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 869-872.

KUSHNER JP., PORTER JP., OLIVIERI NF. Secondary iron overload. Hematology 2001: 47-61.

LA NASA G., GIARDINI C., LOCATELLI F. et al. Unrelated bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group. *Haematologica* 2002; 87: 58-61.

LANZKOWSKY P. Manual of pediatric hematology and oncology. A. Press. San Diego 2000: 955.

LAPPIN P., MAXWELL P., JOHNSTON P. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem Cells* 2002; 20: 485-492.

LEE AC., HA SY., YUEN KY. et al. Listeria septicemia complicating bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12: 295-299.

LEGRAS, B. Eléments de statistique. Ellipses 1998: 223.

LI CK., CHIK KW., LAM CW. et al. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child* 2002; 86: 344-47.

LI CK., Lai DH., SHING MM. et al. Early iron reduction programme for thalassaemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25: 653-656.

LINK H., BOOGAERTS MA., FAUSER AA. Et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 3327-3335.

LOCATELLI F., ZECCA M., PONCHIO L. et al. Pilot trial of combined administration of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor to children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 929-935.

LOCATELLI F., ZECCA M., PEDRAZZOLI P. et al. Use of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation in pediatric patients with acute leukemia: effect on erythroid repopulation in autologous versus allogeneic transplants. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 13: 403-410.

LUCARELLI G., ANGELUCCI E., GIARDINI C. et al. Fate of iron stores in thalassaemia after bone marrow transplantation. *Lancet* 1993; 342: 1388-1391.

LUCARELLI G., ANDREANI M., ANGELUCCI E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood reviews* 2002;16: 81-85.

MAERTENS J., DEMUYNCK H., VERBEKEN EK. et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients : report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 307-312.

MARIOTTI E., ANGELUCCI E., AGOSTINI A. et al. Evaluation of cardiac status in iron-loaded thalassaemia patients following bone marrow transplantation : improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. *Br J Haematol* 1998 ; 103: 916-921.

MC DONALD GB., HINDS MS., FISCHER LD. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation : a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 18: 255-267.

MC KAY PJ., MURPHY JA., CAMERON S. et al. Iron overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 63-66.

MEHTA J., POWLES R., SINGHAL S. et al. Transfusion requirements after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings : effects of donor-recipient ABO incompatibility. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 151-156.

MEHTA J., POWLES R., SIROHI B. et al. Does donor-recipient ABO incompatibility protect against relapse after allogeneic bone marrow transplantation in first remission acute myeloid leukemia ? *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 853-859.

MIELCAREK M., LEISENRING. W., TOROK-STORB B. et al. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts : evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000 ; 96: 1150-1156.

MURETTO P., DEL FIASCO S., ANGELUCCI E. et al. Bone marrow transplantation in thalassemia : modifications of hepatic iron overload and associated lesions after long-term engrafting. *Liver* 1994; 14: 14-24.

MURETTO P., ANGELUCCI E., LUCARELLI G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002; 136: 667-672.

NICOLAS G., BENNOUM M., DEVAUX I. et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8780-8785.

NIELSEN P., GUNTHER U., DÜRKEN M. et al. Serum ferritin iron in iron overload and liver damage : Correlation to body iron stores and diagnostic relevance. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 413-418.

OLIVIERI N., BRITTENHAM G., McLAREN C. et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med* 1998; 339: 417-423.

OLIVIERI N., MATSUI D., LIU P. et al. Oral iron chelation with 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in iron loaded thalassemia patients. *Bone marrow transplant* 1993; 12: 9-11.

OSTERWALDER B., GRATWOHL A., REUSSER P. et al. Hematological support in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Recent Results Cancer Res* 1988; 108: 44-52.

PAPAKONSTANTINOOU OG., MARIS TG., KOSTARIDOU V. et al. Assessment of iron overload by T2-quantitative magnetic resonance imaging : correlation of T2-QMRI measurements with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 967-977.

PARKKILA S., NIEMELA O., SAVOLAINEN ER. et al. HFE mutations do not account for transfusional iron overload in patients with acute myeloid leukemia. *Transfusion* 2001; 41: 828-831.

PASSWEG JR., SOCIE G., HINTERBERGER W. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : has outcome improved *Blood* 1997 ; 90: 858-864.

PAUNIER L. Nutrition, Vitamines, Avitaminoses. *Précis de Pédiatrie*. G. C. SIZONENKO PC. Lausanne, Editions Payot Lausanne et Doins Editeurs-Paris 1996: 165-185.

PIHLSTEDT P., PAULIN T., SUNDBERG B. et al. Blood transfusion in marrow graft recipients. *Ann Hematol* 1992; 65: 66-70.

PIZZO PA. Neuroblastoma. Principles and practice of pediatric oncology. L. W. a. Wilkins 2002: 895-937.

PORTER JB., LEAHEY A., POLISE K. et al. Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996; 129: 656-660.

PORTER JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115: 239-252.

RAY-COQUARD I., LE CESNE A., RUBIO MT. et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elyse 1 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2840-2846.

RICHARDSON DR. Iron chelators as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 267-281.

RIGGIO O., FIORE P., FOLINO S. et al. Iron overload in patients with chronic viral hepatitis : how common is it ? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1298-1301.

RIZZO JD. 1998 IBMTR/ABMTR summary slides on State-of-the-Art in Blood and Marrow Transplantation. *ABMTR Newsletter* 1998; 5: 4-10.

RIZZO JD., LICHTIN AE., WOOLF SH. et al. Use of epoietin in patients with cancer : evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology *Blood* 2002; 100: 2303-2320.

ROBIN M., GUARDIOLA P., DOMBRET H. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia in remission : risk factors for long-term morbidity and mortality. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 877-887.

ROCCHI E., CASSANELLI M., BORGHI A. et al. Magnetic resonance imaging and different levels of iron overload in chronic liver disease. *Hepatology* 1993; 17: 997-1002.

SANTAMARIA A., SUREDA A., MARTINO R. Successful treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible T cell-depleted bone marrow transplantation with erythropoietin. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 1105-1107.

SHEDLOFSKY SI. Role of iron in the natural history and clinical course of hepatitis disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 349-355.

SHINJO K., TAKESHITA A., NAITO K. et al. Successful treatment using iron depletion phlebotomy combined with recombinant erythropoietin after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by secondary hemochromatosis. *Rinsho Ketsueki* 2001; 42: 571-574

SIEGELMAN ES., MITCHELL D., RUBIN R. et al. Parenchymal versus reticuloendothelial iron overload in the liver : distinction with MR imaging. *Radiology* 1991; 179: 361-366.

SIEVERT W., PIANKO S., WARNER S. et al. Hepatic iron overload does not prevent a sustained virological response to interferon-alpha therapy: a long term follow-up study in hepatitis C-infected patients with beta thalassemia major. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 982-987.

SIIMES MA., WANG WC., DALLMAN PR. Elevated serum ferritin in children with malignancies. *Scan J Haematol* 1977; 19: 153-158.

STRASSER SI., KOWDLEY KV., SALE GE. et al. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 22: 167-173.

STRUSSI G., SEEBACH L., MUNTWYLER J. et al. Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation : a single-centre experience. *Br J Haematol* 2001; 113: 251-253.

STUSSI G., MUNTWYLER J., PASSWEG JR. et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 87-93.

TOMAS JF., PINILLA I., GARCIA-BUEY ML. et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation : clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 649-655.

THOMSEN C., WIGGERS P., RING-LARSEN H. et al. Identification of patients with hereditary haemochromatosis by magnetic resonance imaging and spectroscopic relaxation time measurements. *Magn Reson Imaging* 1992; 10: 867-879.

VARKONYI J., TARKOVACS G., KARADI I. et al. High incidence of hemochromatosis gene mutations in the myelodysplastic syndrome : the Budapest study on 50 patients. *Acta Haematol* 2003 ; 109 : 64-67.

WAGNER A. Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Revue de l'ACOMEN* 2000 ; 6: 23-27.

WIESNETH M., BUNJES D., SCHMEISER T. et al. ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Bietr Infusionsther* 1992; 30: 354-358.

WOREL N., GREINIX HT., SCHNEIDER B. et al. Regeneration of erythropoiesis after related-and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation : a major ABO mismatch means problems. *Transfusion* 2000; 40: 543-550.

WORWOOD M. Laboratory determination of iron status. Iron metabolism in health and disease. H. J. BROCK JH., PIPPARD MJ., POWELL LW., London, WB Saunders 1994: 449-476.

XENOCOSTAS A., YEE. A., WONG CJ. et al. RBC transfusion requirements after allogenic marrow transplantation : impact of the before-transplant Hb level on transfusion and early survival. *Transfusion* 2003; 43: 373-382.

XU L., GUO N., WANG S. ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 1999; 20: 413-415.

YOON DY., CHOI. BI., HAN MC. et al. MR findings of secondary hemochromatosis : transfusional versus erythropoietic. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 416-419.

YOUNG N S., KUSHNER J P. Hereditary disorders of iron metabolism. *Seminars in Hematology* 2002; 39: 217-289.

ZEIGLER ZR., SHADDUCK RK., NEMUNAITIS J. et al. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy : a case series. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 247-253.



VII. ANNEXES

Annexes 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Effectif total : 169 patients

Le chiffre entre parenthèse dans la première colonne représente l'effectif sur lequel la recherche a pu être effectuée.

Sexe (169)	Femmes Hommes	74 / 43,8 % 95 / 56,2 %
Âge au diagnostic (169)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	12,1 ans 10,7 ans 13,1 ans 0(diagnostic anténatal) 62 ans
Âge actuel : les patients décédés ne sont pas pris en compte (153)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	19,4 ans 17,1 ans 11,6 ans 3,4 ans 63,1 ans
Diagnostic (169)	Leucémies aiguës LAL LAM Tumeurs solides Sd myélodysplasiques Lymphomes LMC Hémoglobinopathies Aplasies médullaires Maladies congénitales Déficits immunitaires	88 / 52,1 % 49 / 29,0 % 39 / 23,1 % 19 / 11,2 % 14 / 8,3 % 11 / 6,5 % 10 / 5,9 % 9 / 5,3 % 7 / 4,1 % 6 / 3,6 % 5 / 3,0 %
Délai entre le diagnostic et la greffe (169)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	2,3 ans 3,2 ans 3,2 ans 3 mois 21,1 ans
Type de greffe (168)	Allogreffes génoïdétiques Allogreffes non apparentées Cordons Autogreffes	89 / 53,0 % 31 / 18,5 % 12 / 7,1 % 36 / 21,4

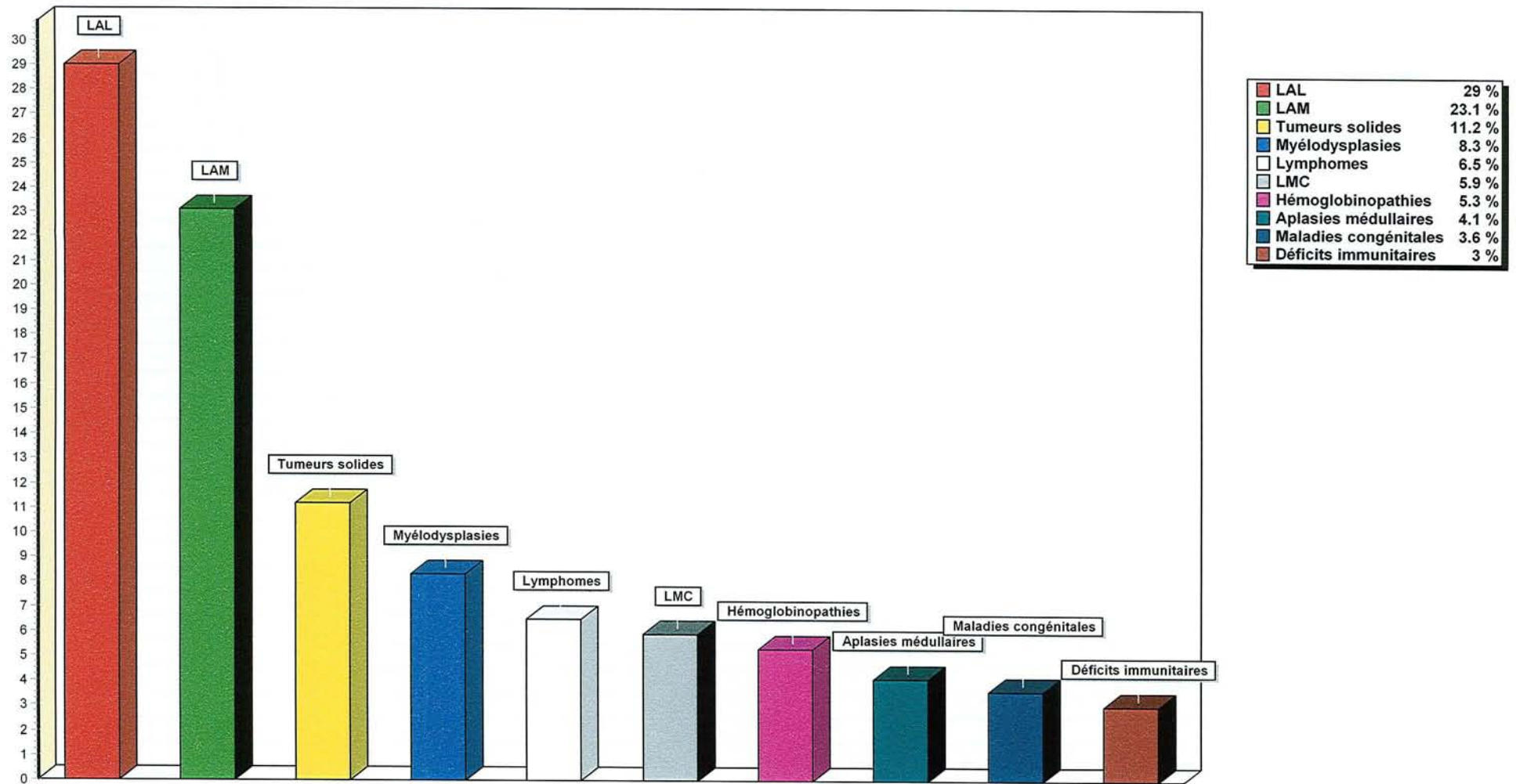
Conditionnement atténué ou myéloablatif (133)	Atténué Myéloablatif	24 / 18 % 109 / 82 %
Statut de la greffe (158)	Haut risque Bas risque	66 / 41,8 % 92 / 58,2 %
Evolution de la maladie au moment de la greffe (selon les étiologies) (141)	Rémission complète Absence de rémission Non cancéreux Phase chronique	80 / 56,7 % 18 / 12,8 % 27 / 19,1 % 16 / 11,3 %
Délai nécessaire pour obtenir la rémission pour les pathologies cancéreuses quand il y en a une (73)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	1,7 ans 2 ans 1,7 ans 3 mois 7,7 ans
Âge du patient à la greffe (169)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	14,4 ans 11,1 ans 12,9 ans 3 mois 63 ans
Irradiation corporelle totale (63)		63 patients
Irradiation fractionnée (63)	Oui Non	51 / 81 % 12 / 19 %
Nombre de greffes (169)	1 2 3	147 / 87 % 18 / 10,7 % 4 / 2,4 %
Hépatites (Diagnostic sérologique prégreffe) (169)	Absence Hépatite B Hépatite C Hépatite A	153 / 90,5 % 4 / 2,4 % 8 / 4,7 % 4 / 2,4 %
Mutations de la protéine HFE (7)	Absence Hétérozygotie Homozygotie	6 1 0
Sexe du donneur (95)	Femmes Hommes	49 / 51,6 % 46 / 48,4 %
Âge du donneur (87)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	26,4 ans 17 ans et 2 mois 11 ans et 6 mois 3 ans et 5 mois 63 ans et 1 mois

Compatibilité ABO (93)	Compatibilité Incompatibilité mineure Incompatibilité majeure	59 / 63,4 % 15 / 16,1 % 19 / 20,4 %
Prophylaxie de la GVH (95)	Méthotrexate seul (MTX) Ciclosporine seule (CSA) CSA + MTX CSA + MTX + sérum antilymphocytaire Déplétions et autres	2 / 2 % 5 / 5,2 % 59 / 62,1 % 14 / 14,7 % 15 / 15,8 %
GVH aiguës (95)	Avec Sans	61 / 64,2 % 34 / 35,8 %
GVH aiguës hépatiques (95)	Avec Sans	12 / 12,6 % 83 / 87,4 %
GVH chroniques (95)	Avec Sans	59 / 62,1 % 36 / 37,9 %
Type de GVH chroniques (37)	Extensive Limitée	27 / 73 % 10 / 27 %
GVH chronique hépatique		1 patient
Prophylaxie de la Maladie Veino-Occlusive (MVO) (123)	Héparine seule Héparine et prostine Héparine et AT III Héparine, AT III et prostine	54 / 43,9 % 52 / 42,3 % 16 / 13 % 1 / 0,8 %
MVO (125)	Oui Non	26 / 20,8 % 99 / 79,2 %
Statut CMV du receveur (126)	Positif Négatif	44 / 34,9 % 82 / 65,1 %
Statut CMV du donneur (93)	Positif Négatif	32 / 34,4 % 61 / 65,6 %
Prophylaxie du CytoMégaloVirus (CMV) (100)	Cymévan® Absence de traitement Traitement préemptif	19 / 19 % 9 / 9 % 72 / 72 %
Infection à CMV (86)	Oui Non	14 / 16,3 % 72 / 83,7 %
Maladie à CMV (98)	Oui Non	7 / 7,1 % 91 / 92,9 %

Ganciclovir (CYMEVAN®) (96)	Avec Sans	35 / 36,5 % 61 / 63,5 %
Infection à adénovirus (97)	Oui Non	15 / 15,5 % 82 / 84,5 %
Microangiopathie thrombotique (MAT) (97)	Oui Non	5 / 5,2 % 92 / 94,8 %
Leaky syndrome (97)	Oui Non	4 / 4,1 % 93 / 95,9 %
Rechute (122)	Oui Non	5 / 4,1 % 117 / 95,9 %
Décès (169)	Oui Non	15 / 8,9 % 153 / 91,1 %
Evaluation (169)	Avant greffe uniquement Après greffe uniquement Avant et après greffe	40 / 23,7 % 86 / 50,9 % 43 / 25,4 %
Recul (129)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	5,4 ans 6 ans 4,1 ans 4 mois 15,5 ans
Recul (129)	De 0 à 5 ans De 5 à 10 ans Supérieur à 10 ans	73 / 56,6 % 29 / 22,5 % 27 / 20,9 %
Recul des patients suivis uniquement après greffe (86)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	7 ans 7,3 ans 3,8 ans 6 mois 15,5 ans
Recul des patients suivis avant et après greffe (43)	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	2,3 ans 2,5 ans 2,6 ans 4 mois 12 ans
Nombre de valeurs disponibles par patient	Moyenne Médiane Ecart-type Minimum Maximum	4,8 10 5,3 1 51

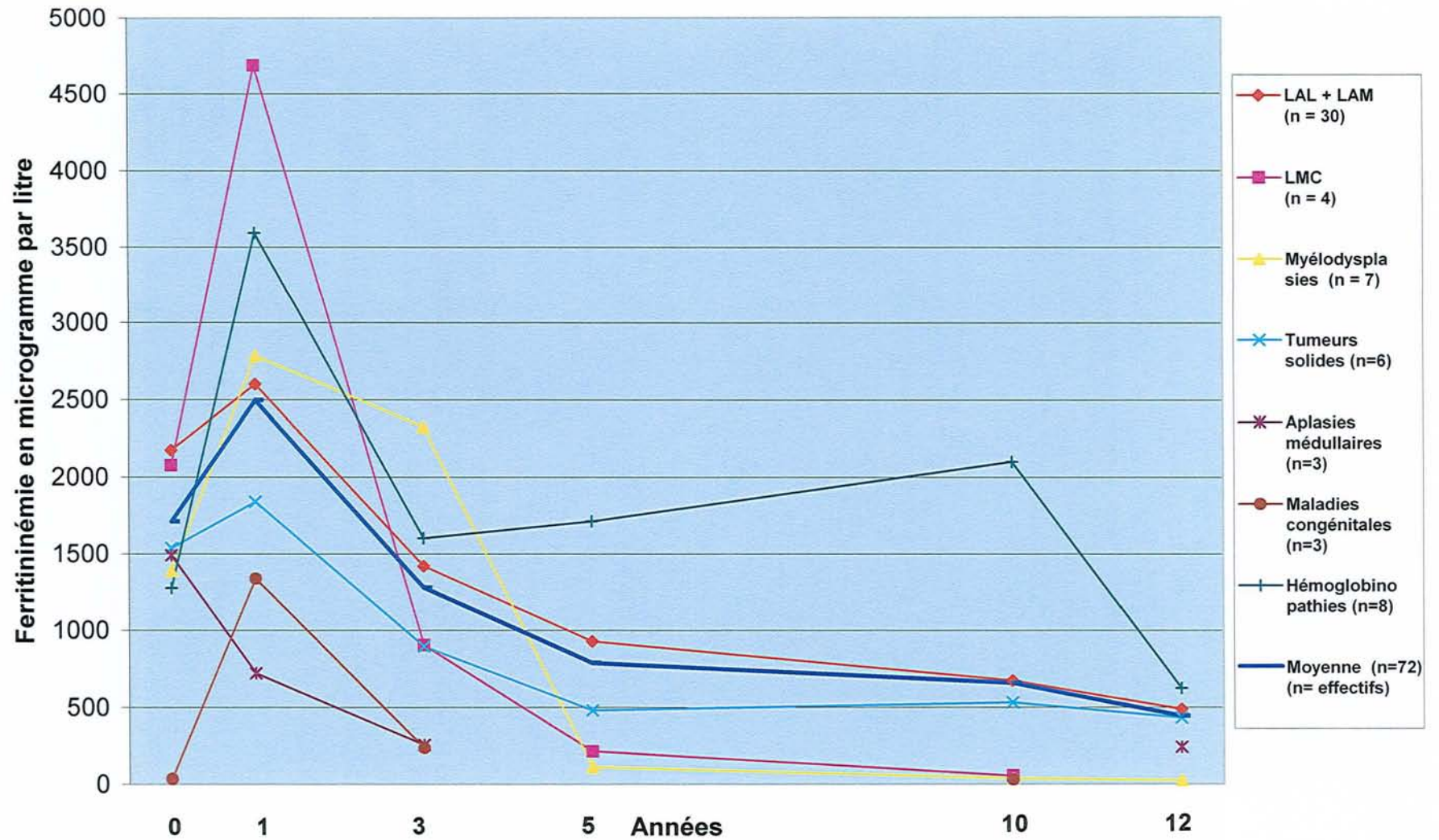
Annexe 2

Histogramme des pathologies présentées par les patients



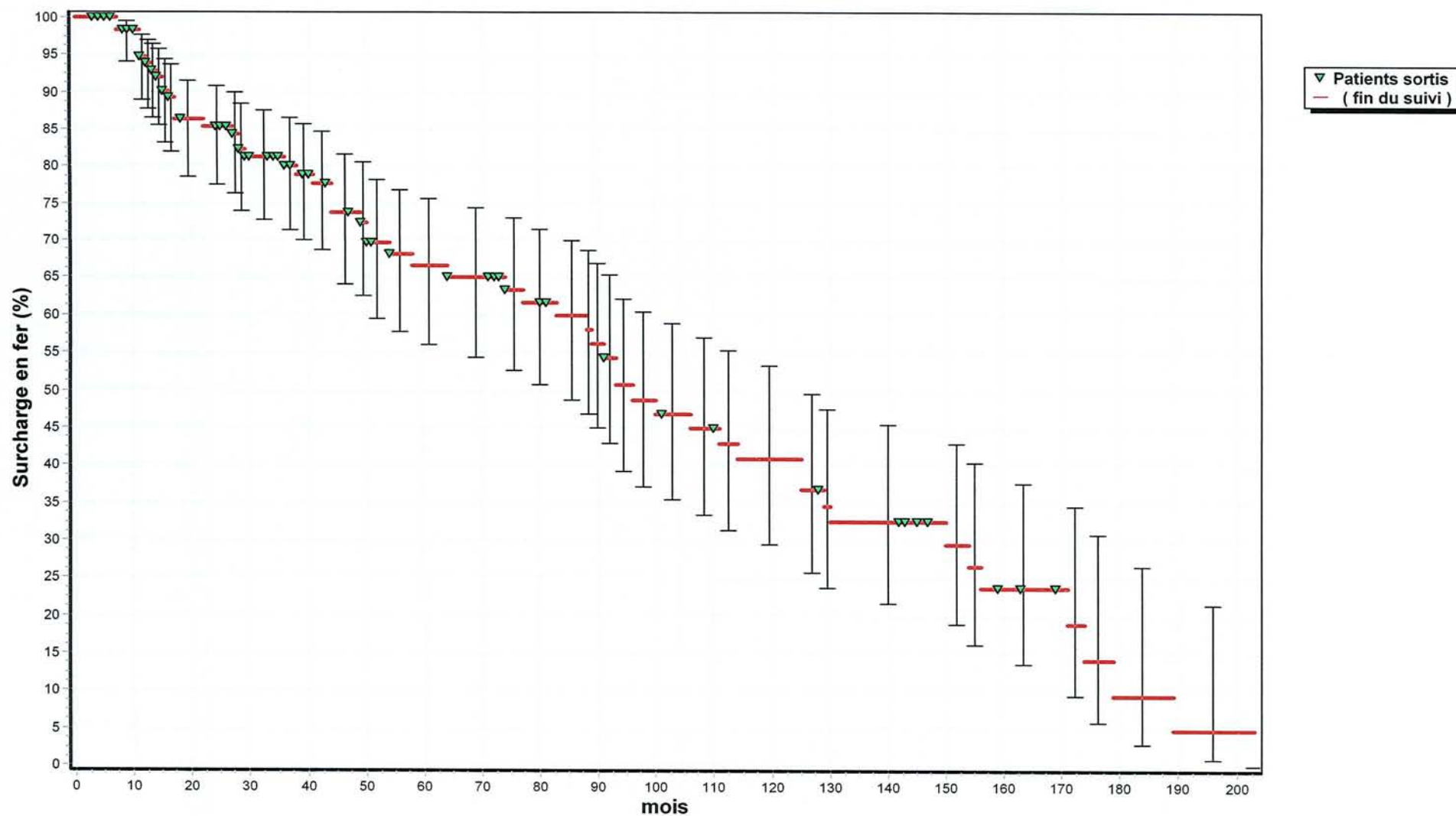
Annexe 3

Courbes des moyennes de ferritininémie en fonction du diagnostic



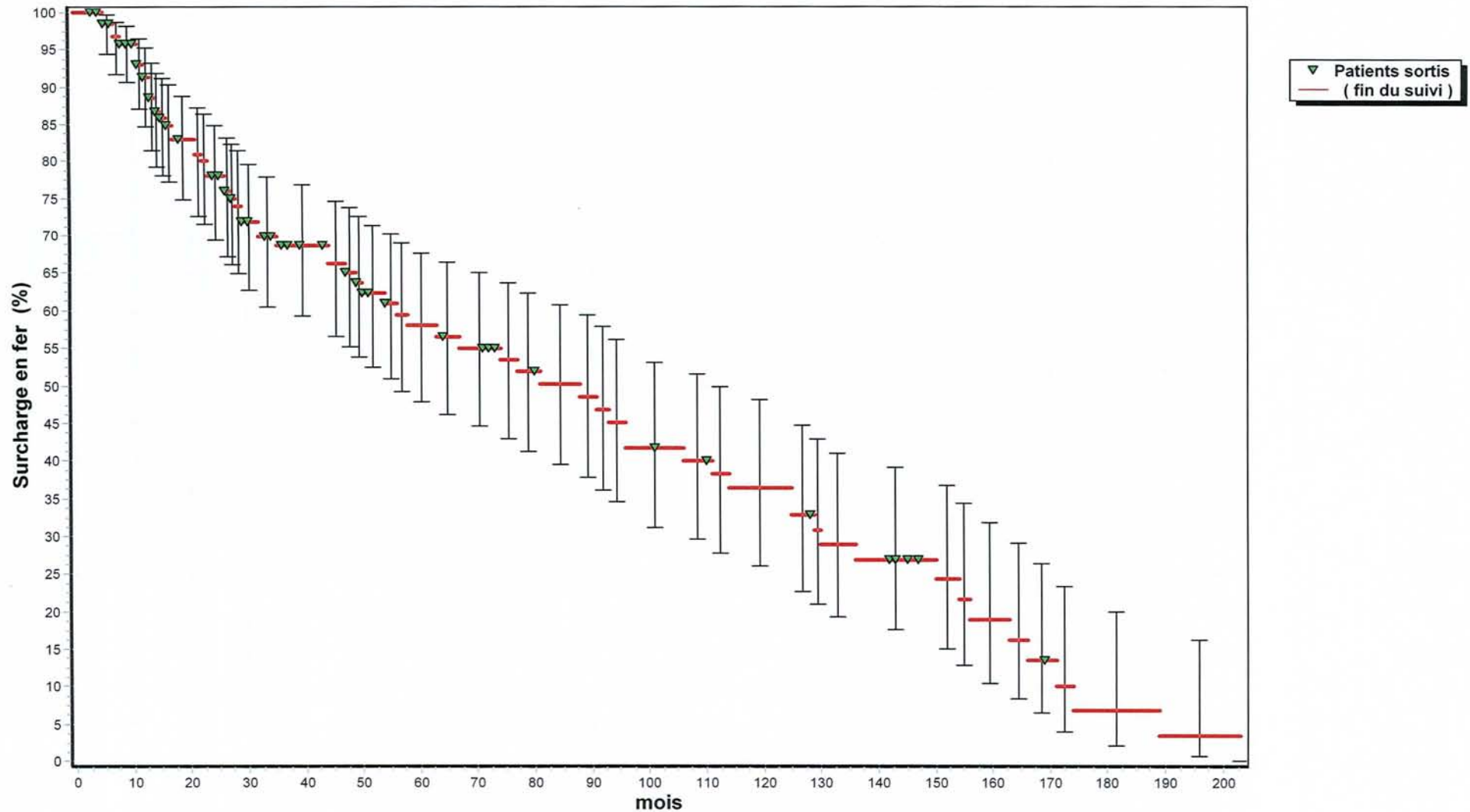
Annexe 4

Courbe de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe (Méthode de Kaplan- Meier)



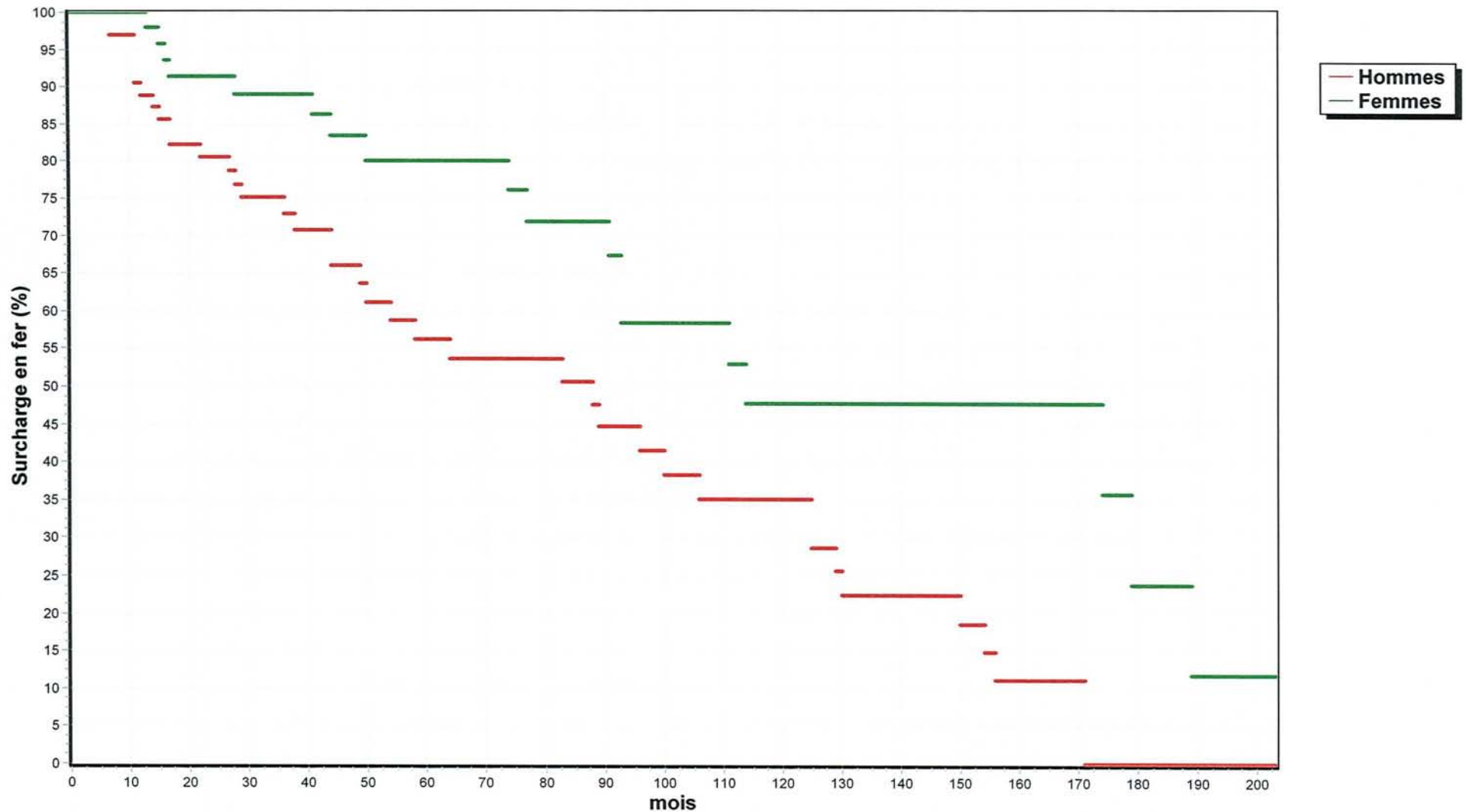
Annexe 5

Courbe de probabilité de baisse de la surcharge en fer après la greffe, en acceptant une charge ferrique inférieure à deux fois la normale supérieure (Méthode de Kaplan- Meier)



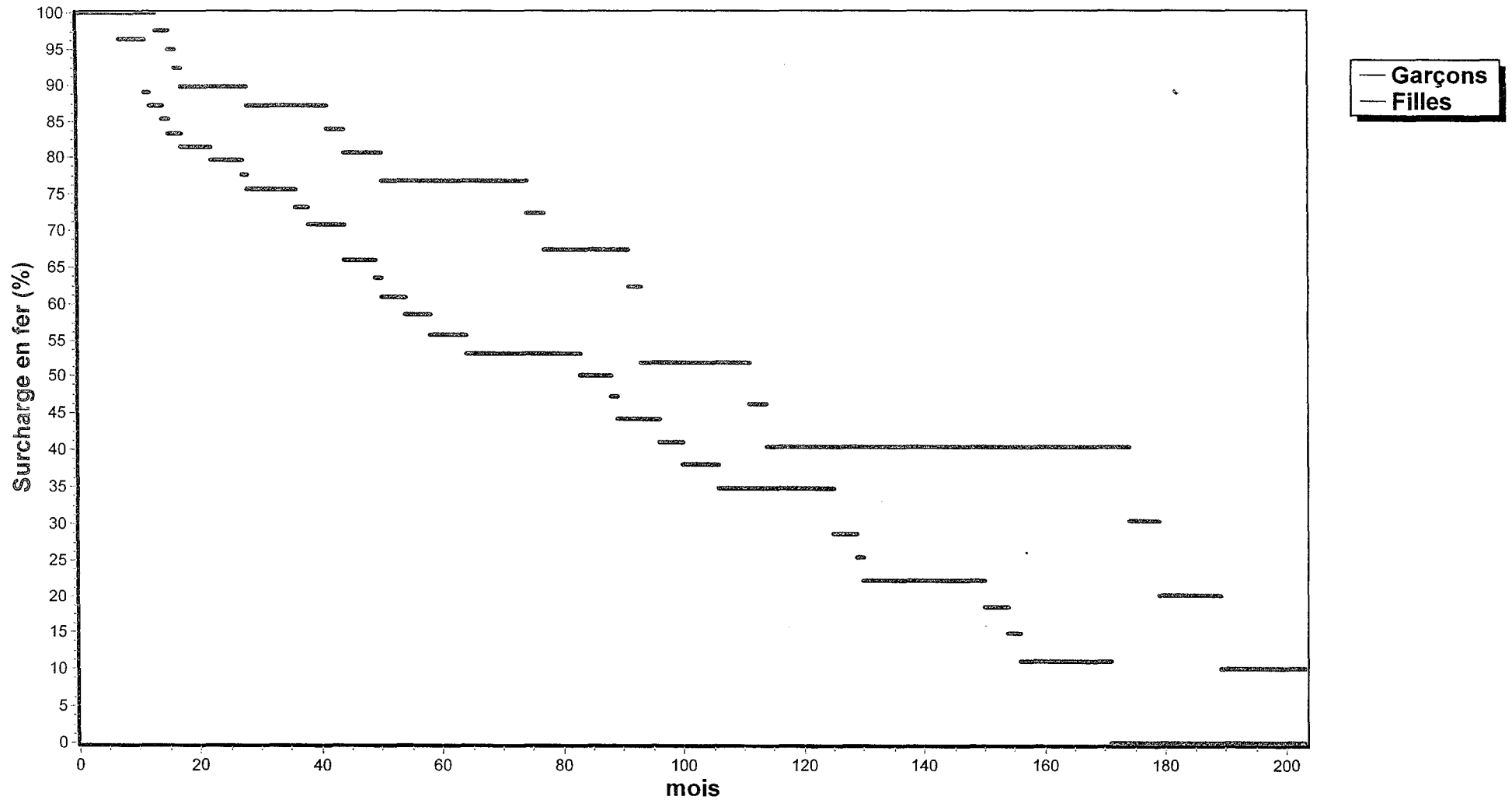
Annexe 6

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les femmes et chez les hommes (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,0027$)



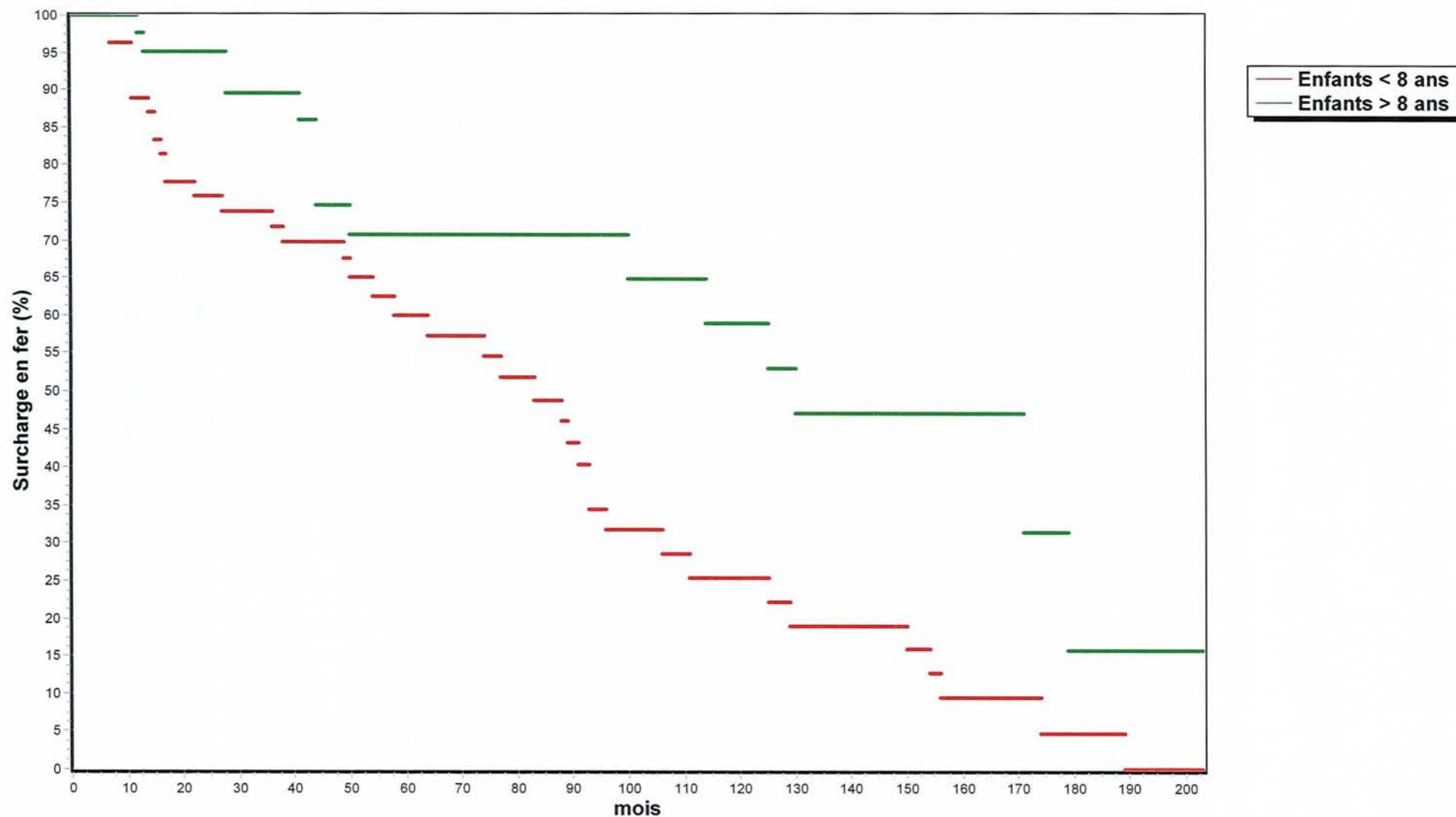
Annexe 6 bis

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les filles et les garçons de moins de 16 ans (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,017$)



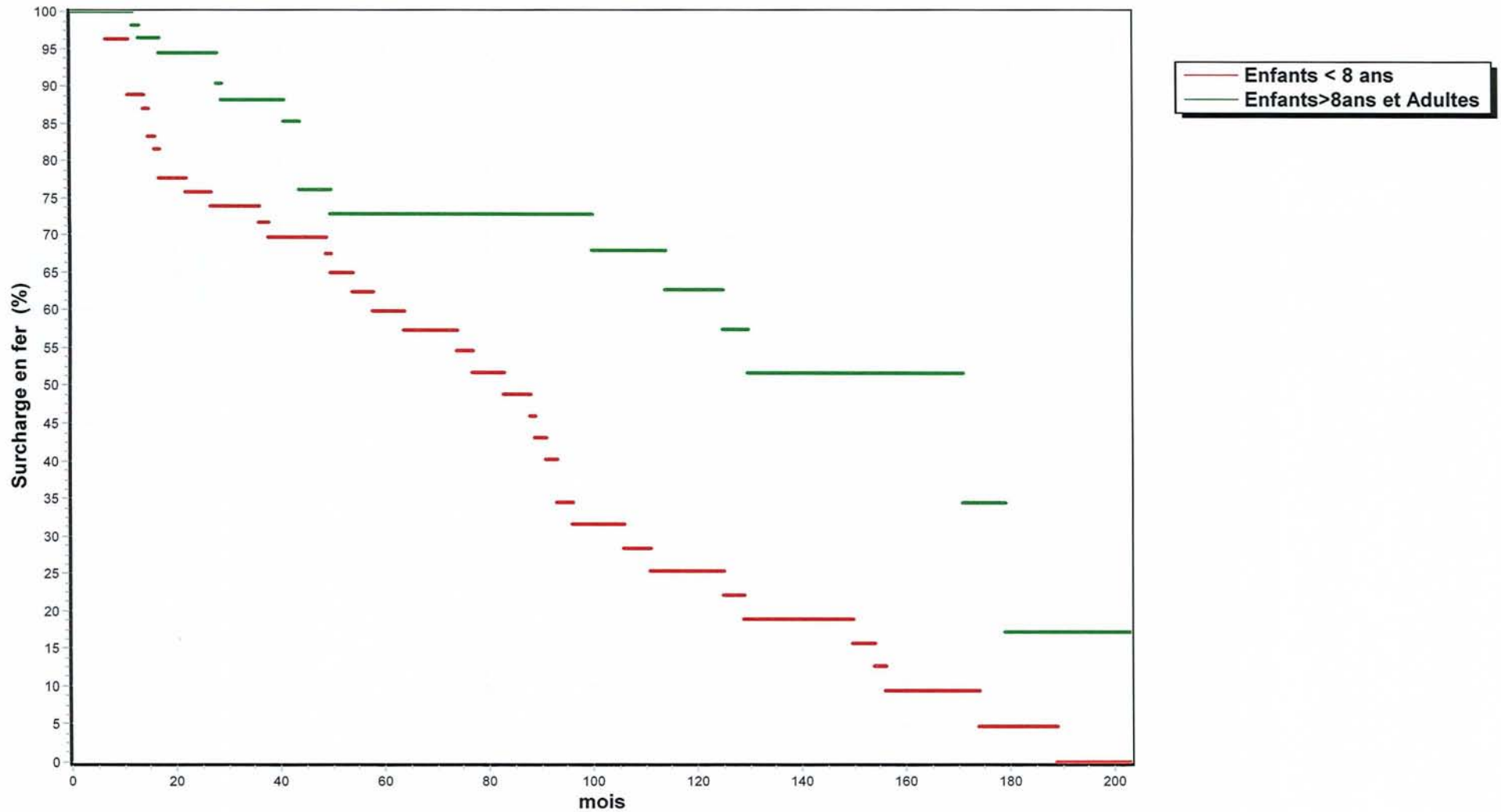
Annexe 7

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les enfants de moins de 8 ans et chez les enfants de 8 à 16 ans (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,0045$)



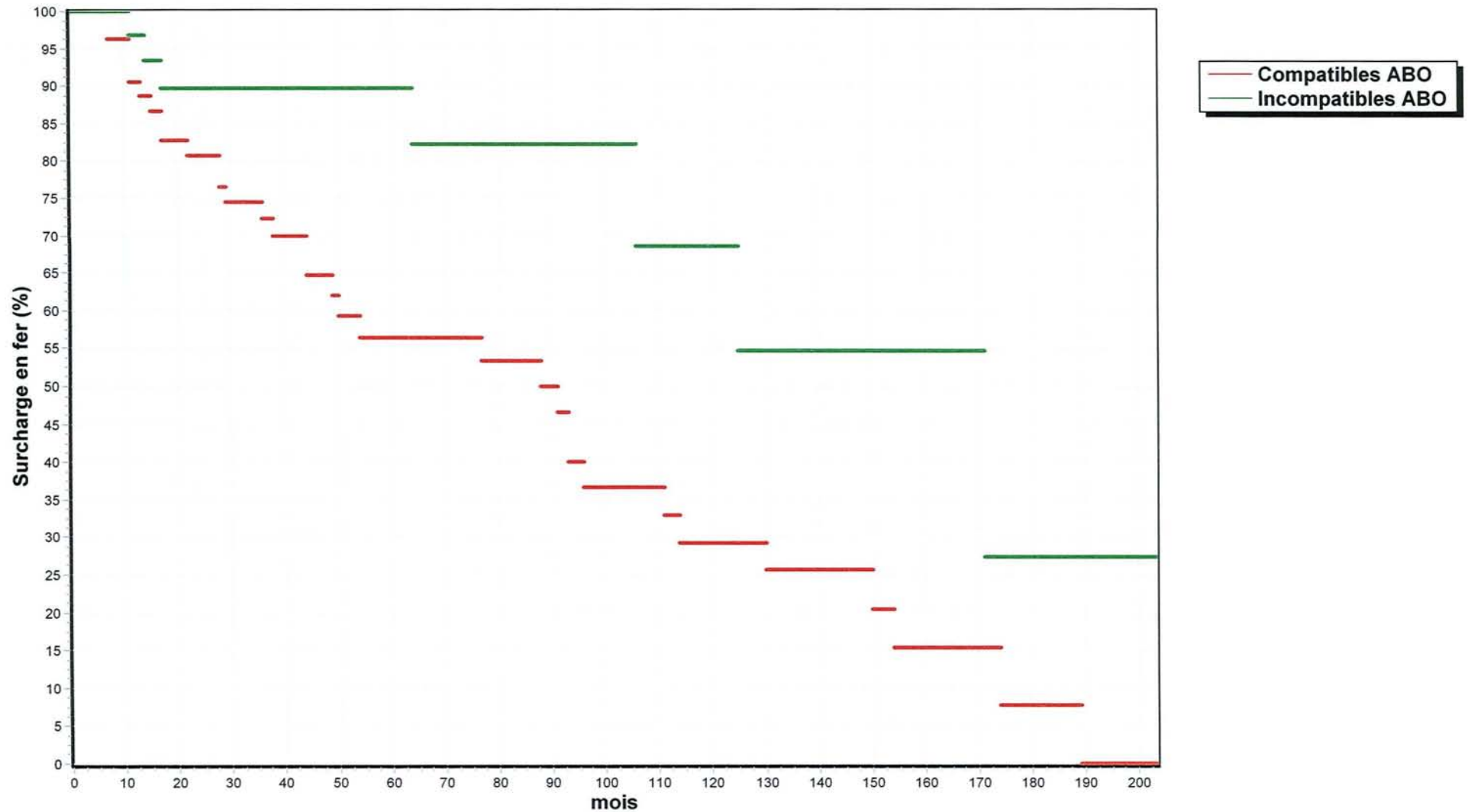
Annexe 8

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les enfants de moins de 8 ans et chez les patients de plus de 8 ans (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,0008$)



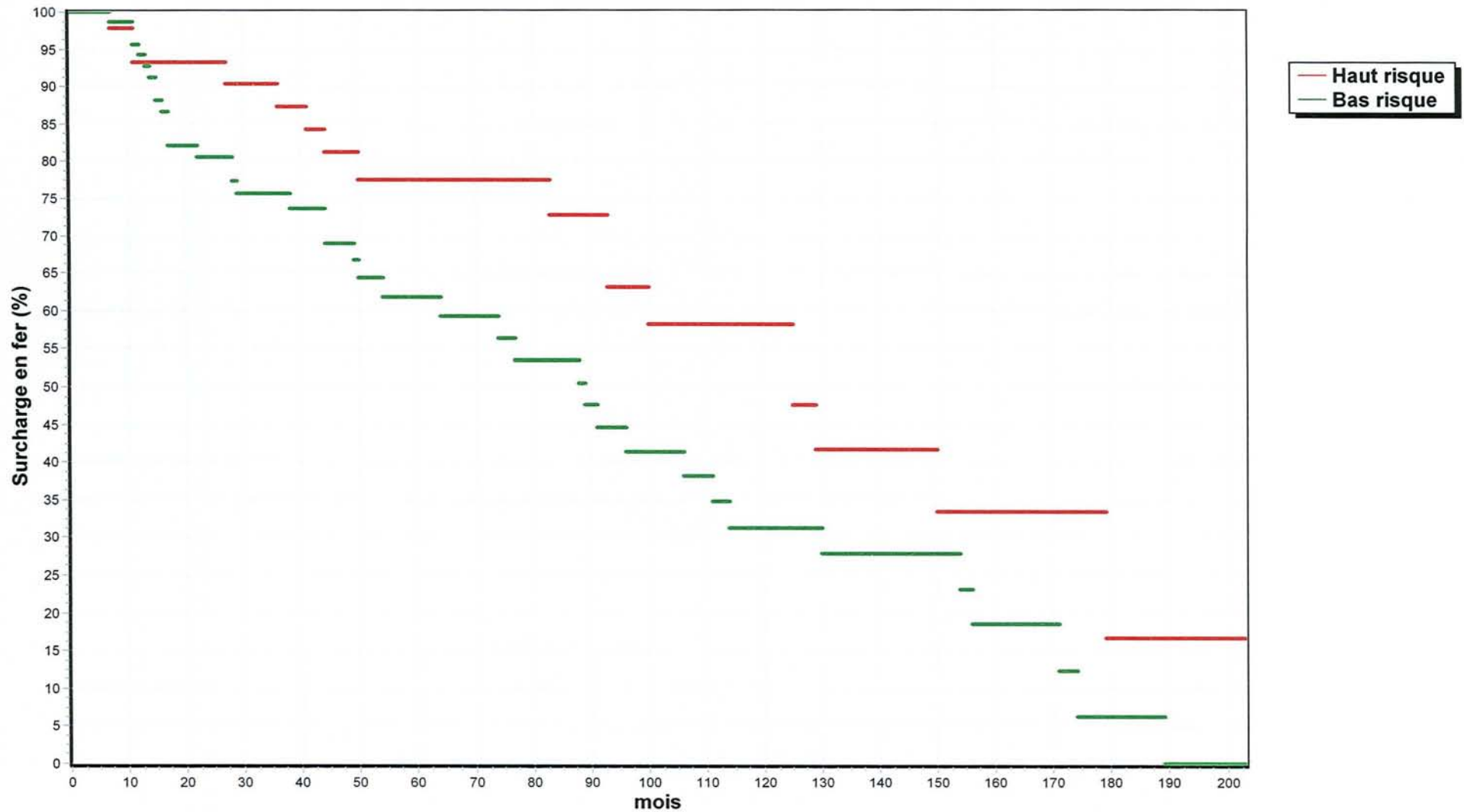
Annexe 9

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les patients greffés compatibles ou non compatibles ABO (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,015$)



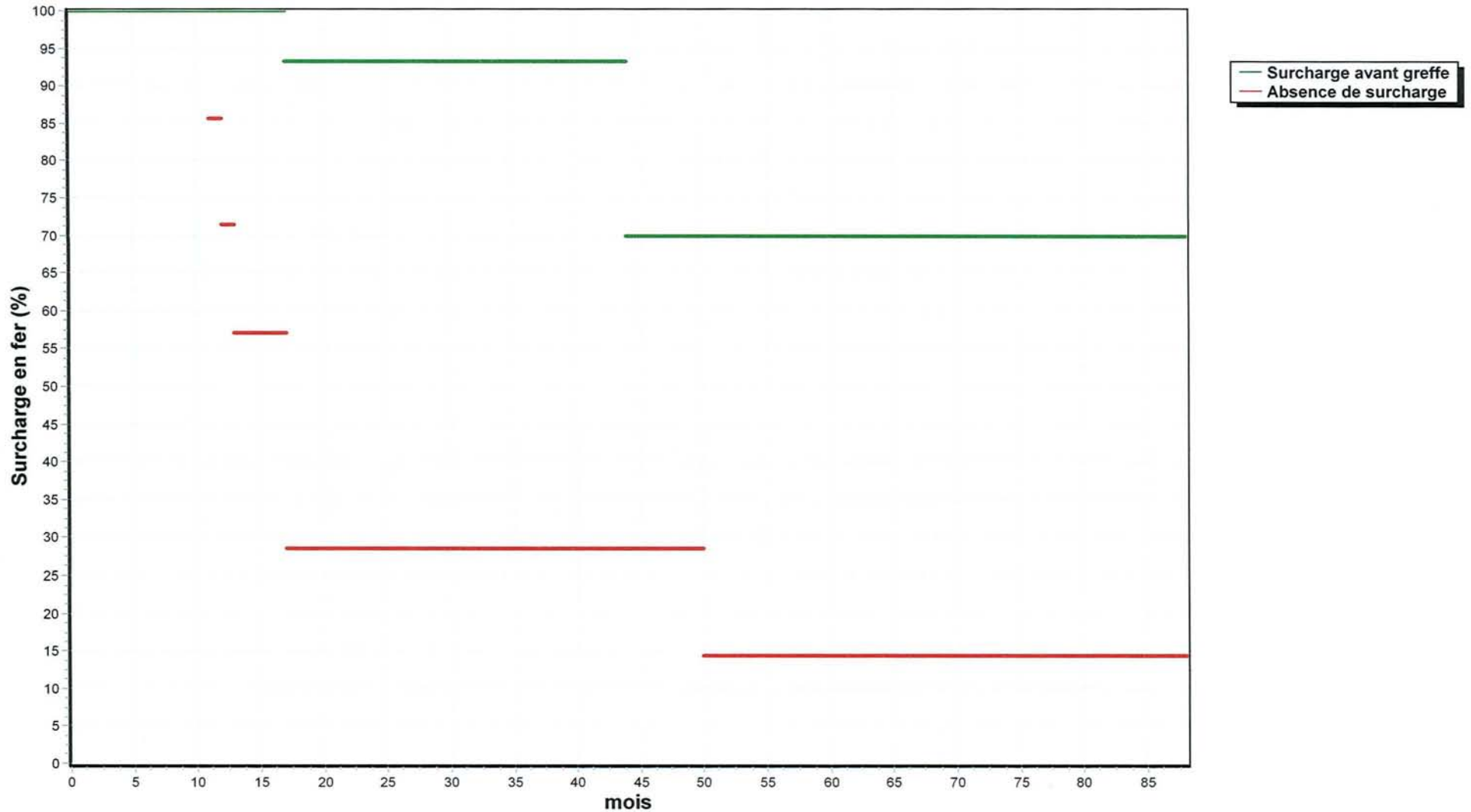
Annexe 10

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les patients bénéficiant de greffes à haut risque ou de greffes à bas risque (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,043$)



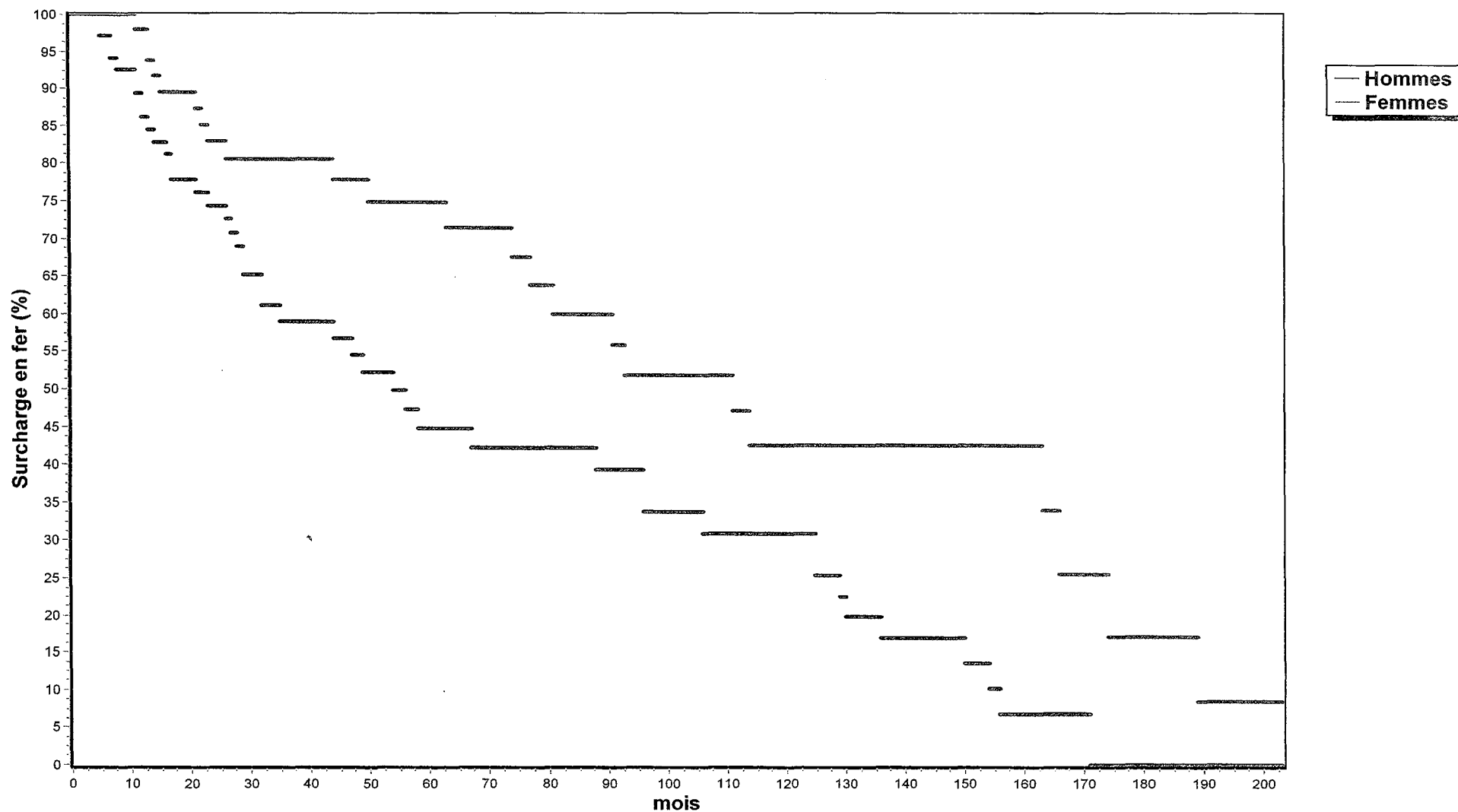
Annexe 11

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les patients présentant ou non une surcharge avant la greffe (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,0003$)



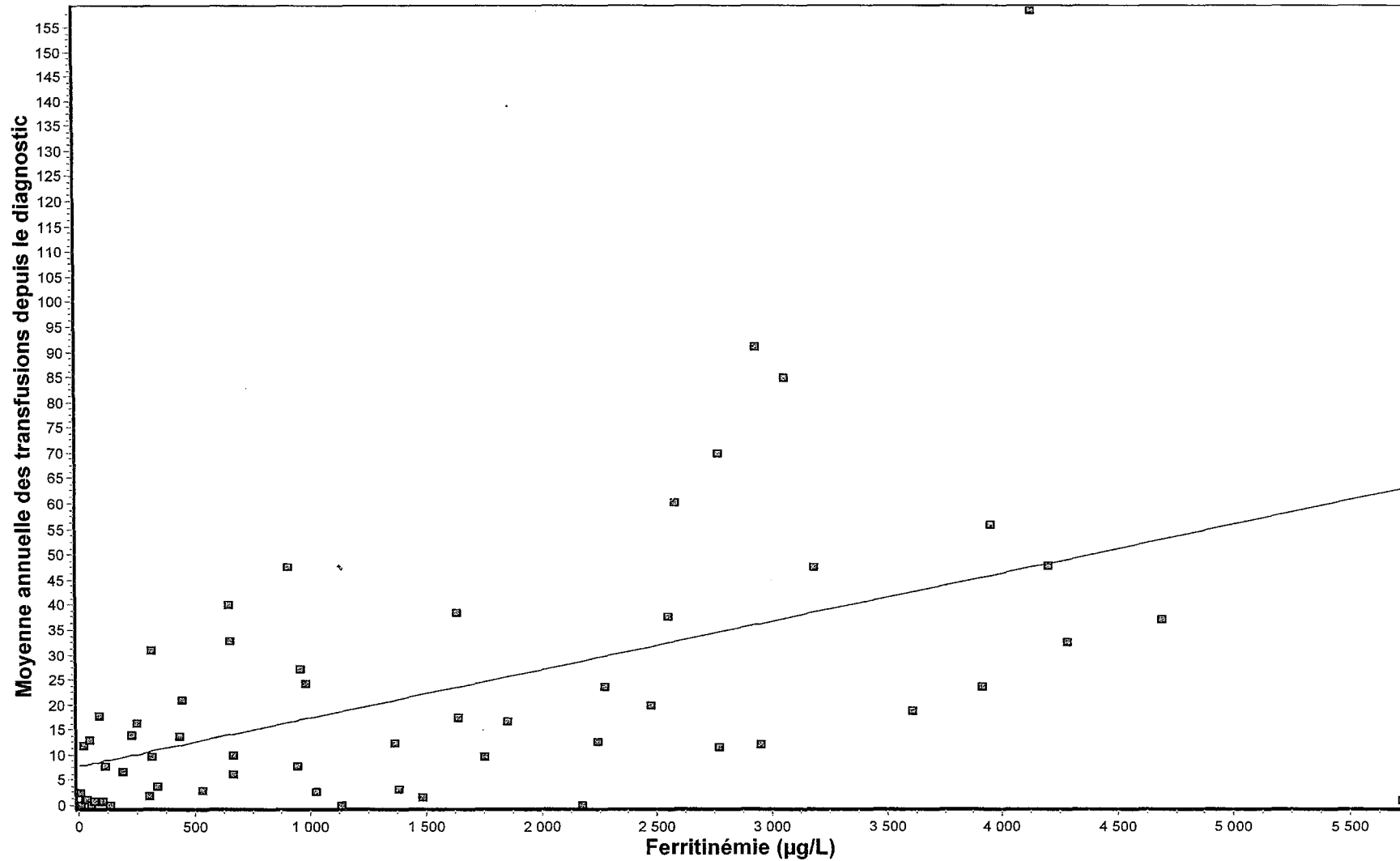
Annexe 12

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les femmes et chez les hommes en acceptant une normale inférieure à 2 fois la normal (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,0037$)



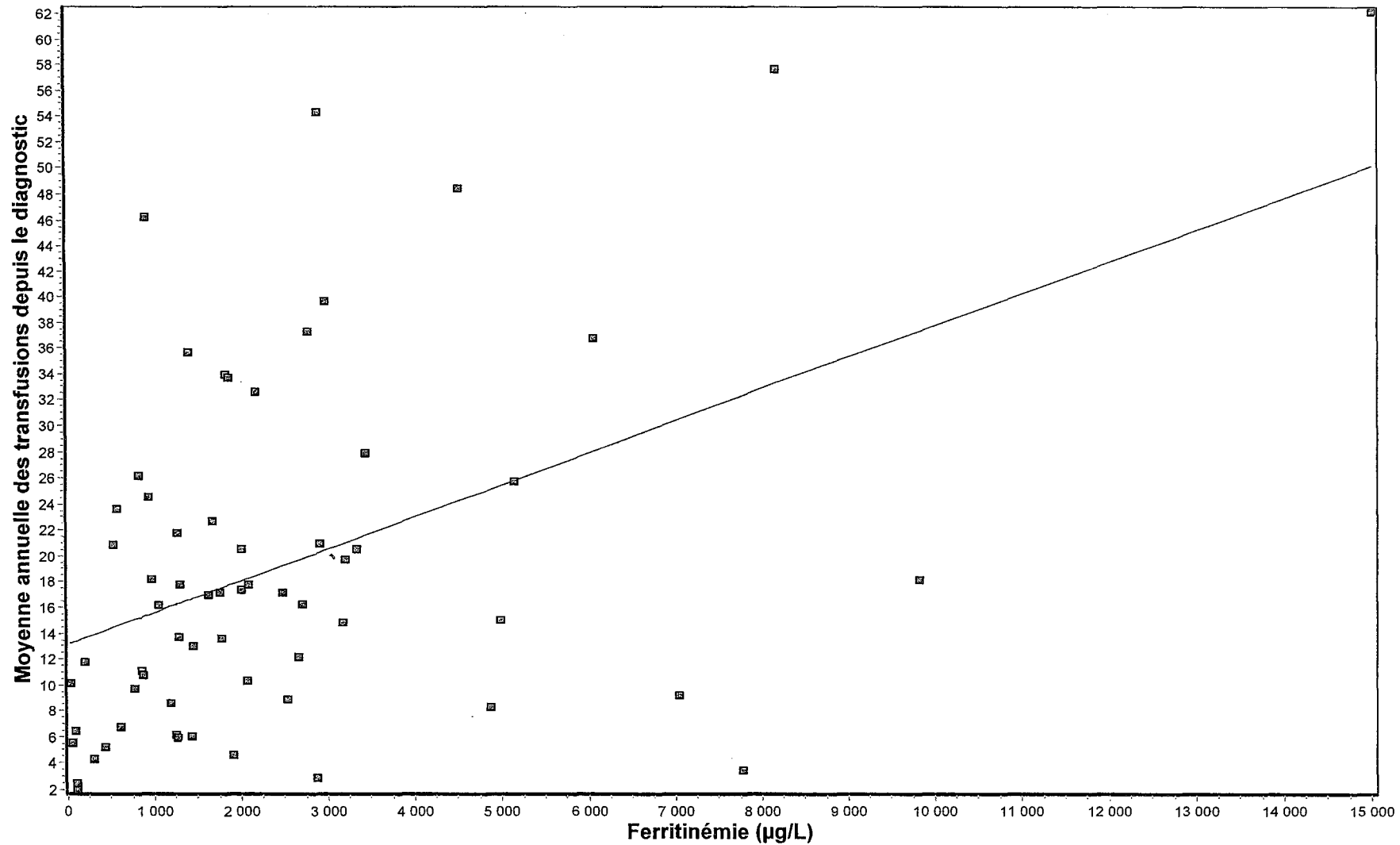
Annexe 13

Corrélation entre les ferritinémies et les moyennes annuelles des transfusions depuis le diagnostic avant la greffe ($r = 0,51$; $p < 0,0001$)



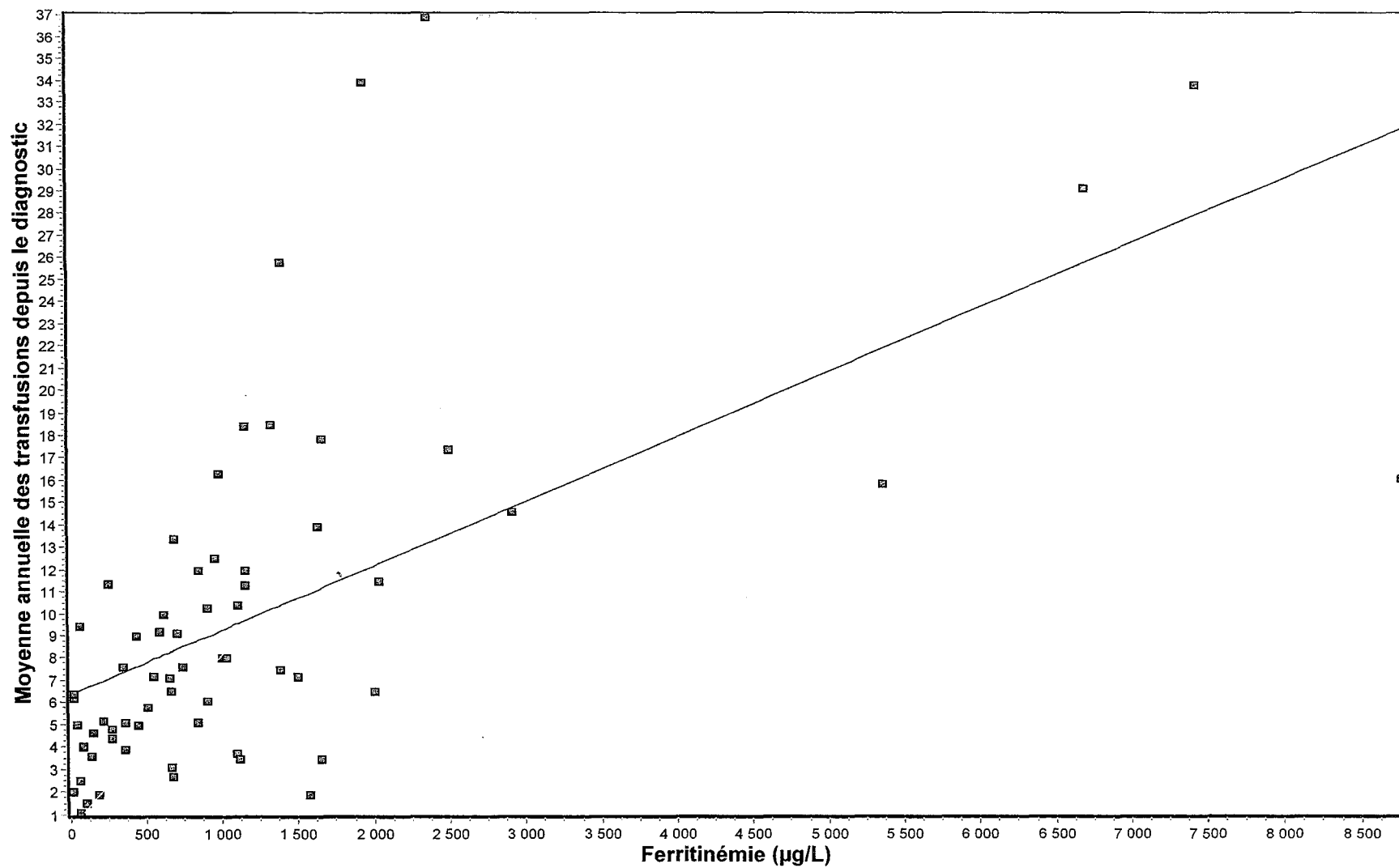
Annexe 14

Corrélation entre les ferritinémies et les moyennes annuelles des transfusions pour la période d'un an après la greffe ($r = 0,45$; $p = 0,0002$)



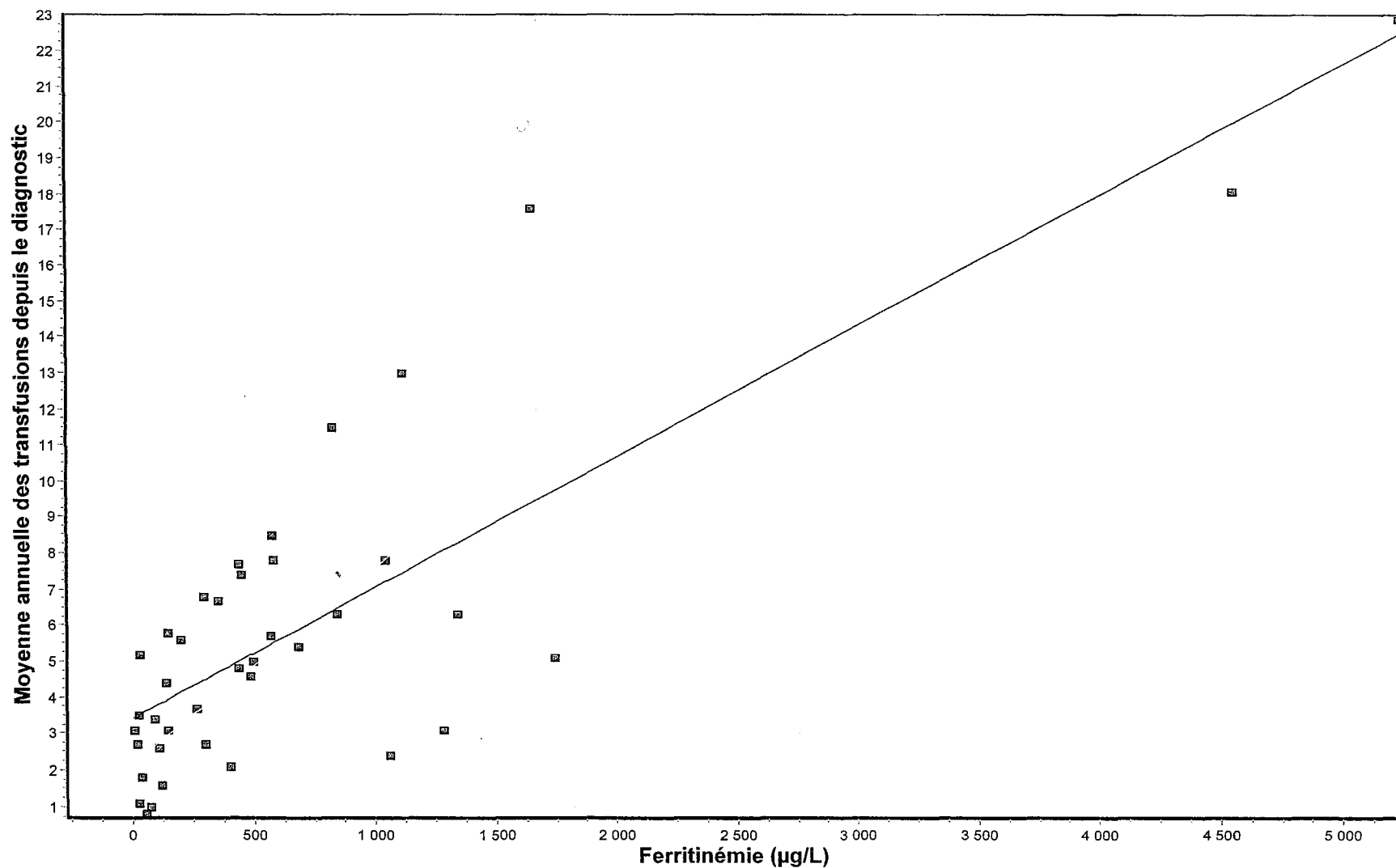
Annexe 15

Corrélation entre les ferritinémies et les moyennes annuelles des transfusions pour la période de 1 an à 3 ans après la greffe ($r = 0,61$; $p < 0,0001$)

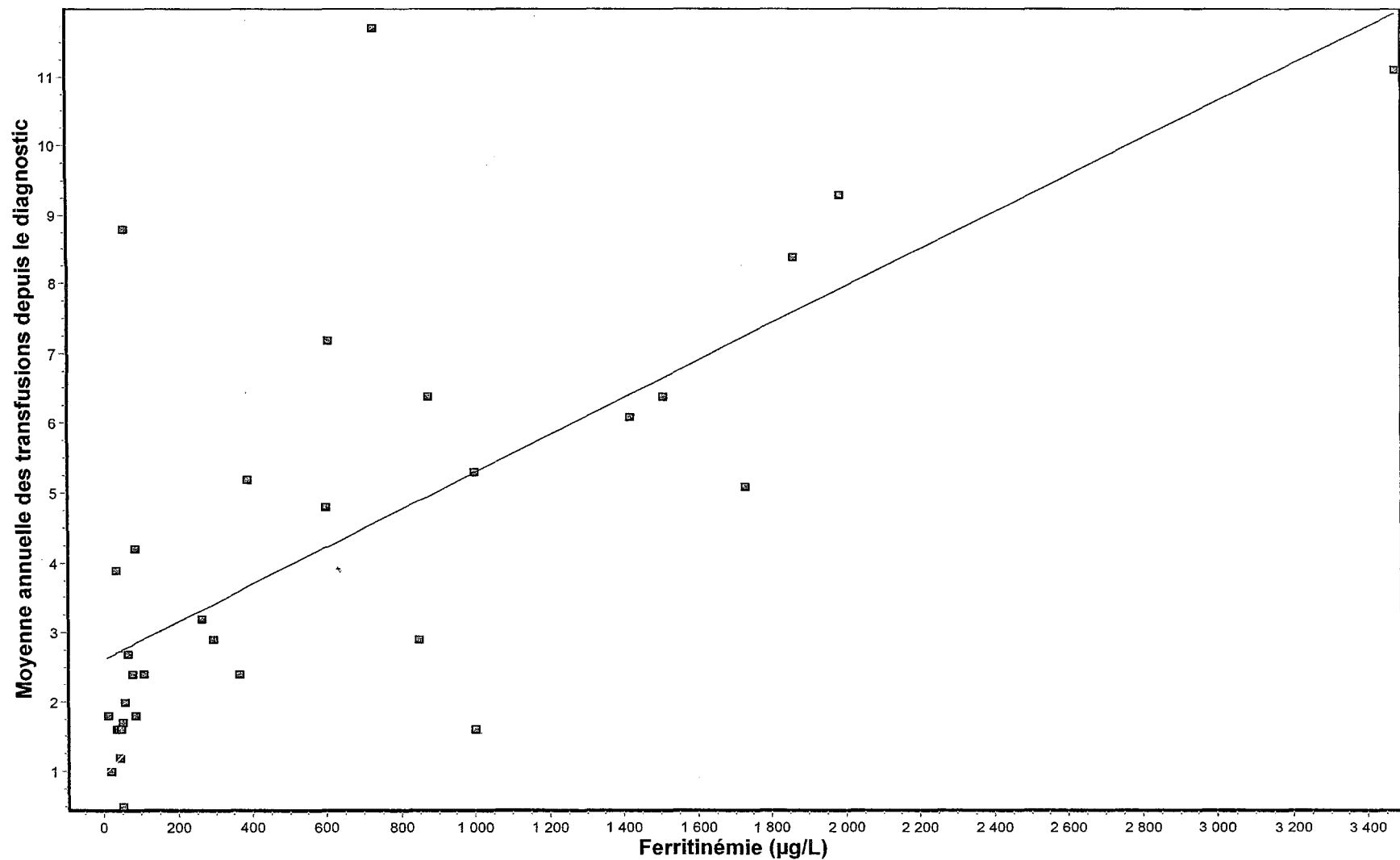


Annexe 15

Corrélation entre les ferritinémies et les moyennes annuelles des transfusions pour la période de 3 ans à 5 ans après la greffe ($r = 0,82$; $p < 0,0001$)

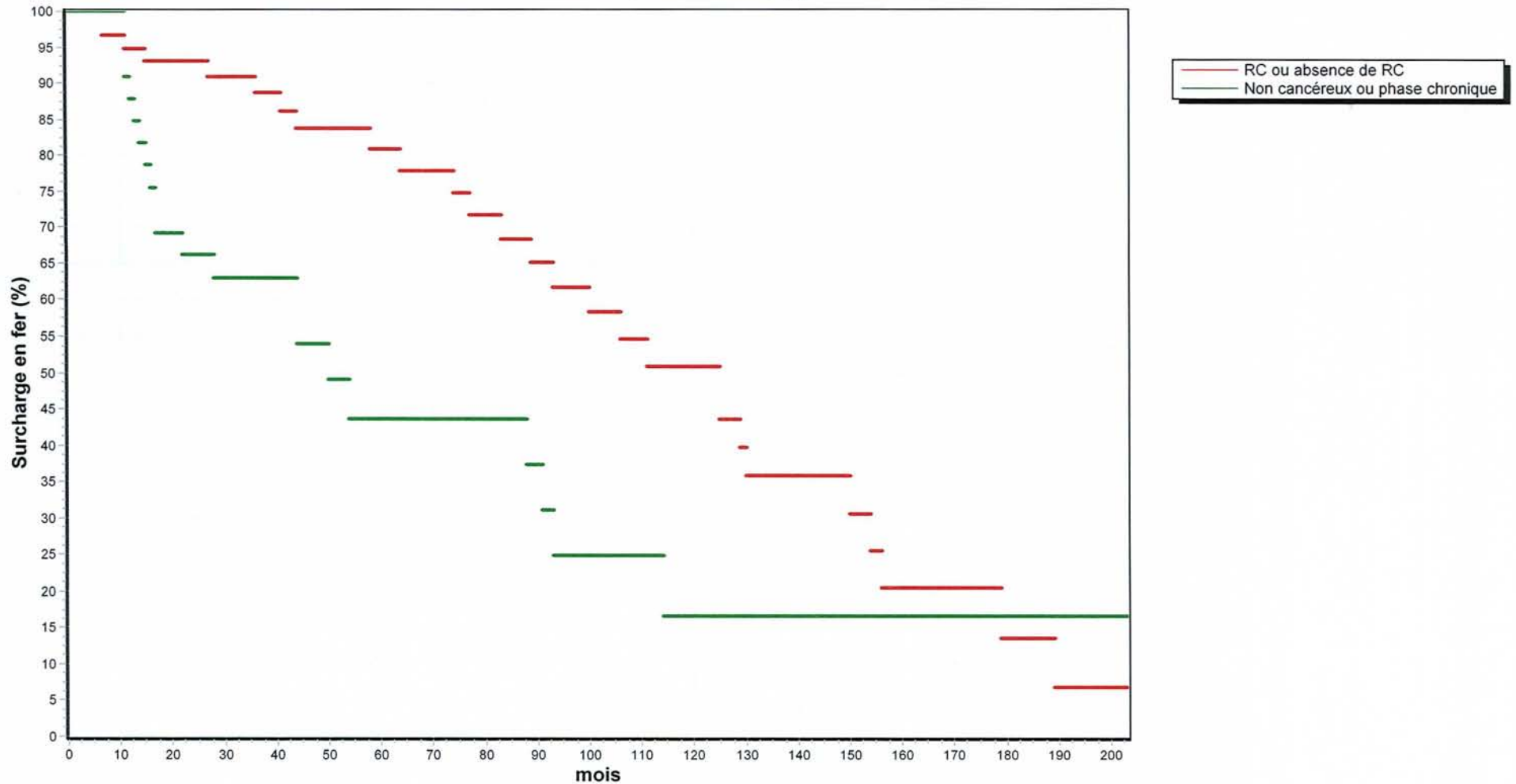


Annexe 16 bis
Corrélation entre les ferritinémies et les moyennes annuelles des transfusions
pour la période de 5 ans à 10 ans après la greffe ($r = 0,82$; $p < 0,0001$)



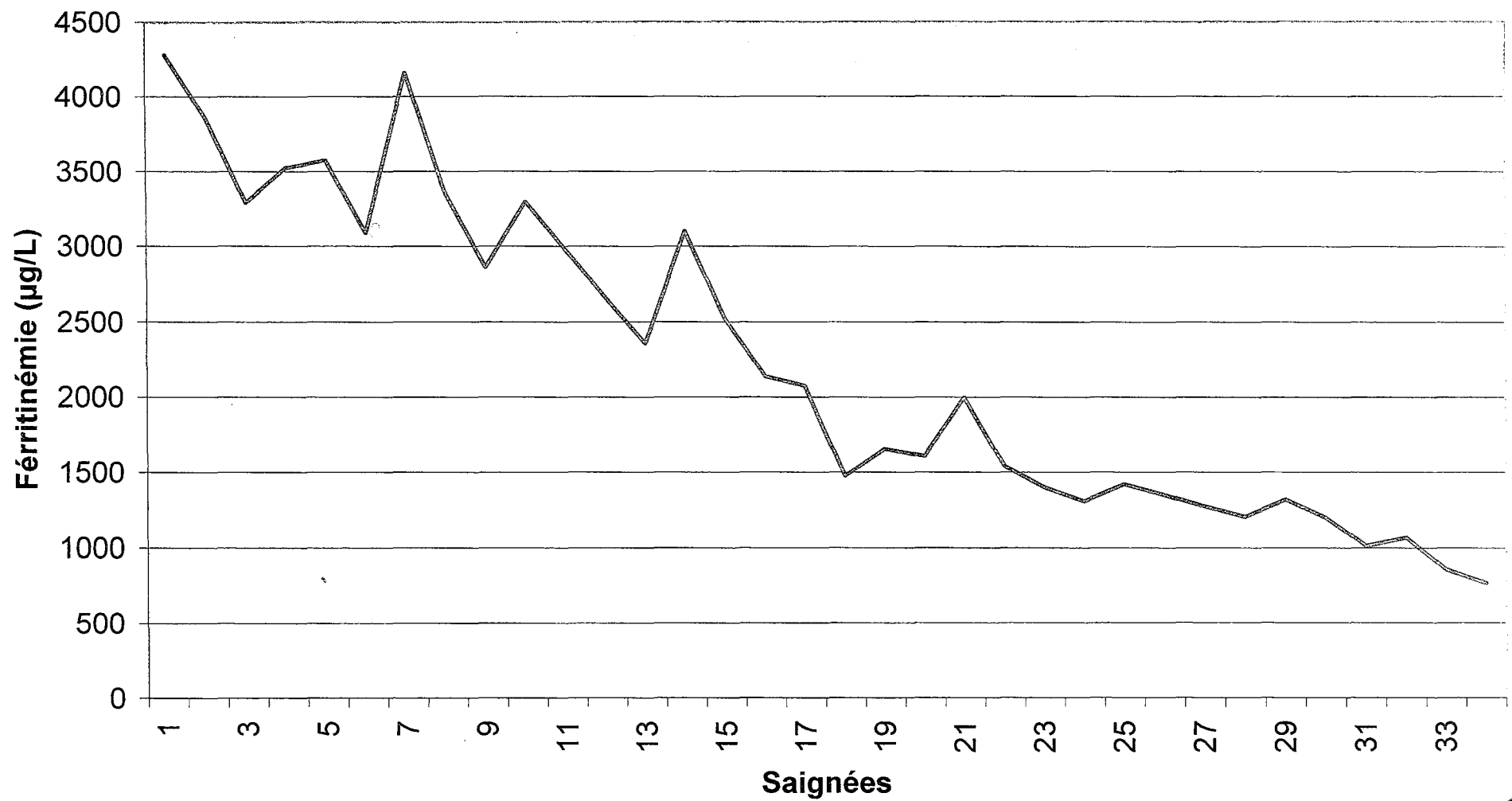
Annexe 17

Courbes de probabilité de normalisation de la surcharge en fer après la greffe chez les patients présentant une pathologie aiguë (RC ou pas RC) et les patients présentant une pathologie chronique (non cancéreux ou phase chronique (Méthode de Kaplan- Meier) ($p = 0,005$)



Annexe 18

Diminution de la ferritinémie au cours d'un programme de saignées



VU

NANCY, le **15 décembre 2003**

Le Président de Thèse

Professeur **P. BORDIGONI**

NANCY, **19 décembre 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Par délégation,

Mme le Professeur **M.C. BÉNÉ**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **23 décembre 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

L'amélioration de la prise en charge des patients bénéficiant de transplantations de cellules souches hématopoïétiques a permis d'obtenir des guérisons ainsi que des survies de plus en plus prolongées. Cette évolution a fait apparaître de nouvelles séquelles à long terme dont la surcharge en fer qui peut être responsable de multiples complications (fibrose, ou cirrhose hépatique, hépatocarcinome, cardiotoxicité).

Cette étude, rétrospective, portant sur 169 patients ayant bénéficié de greffe de cellules souches hématopoïétiques cherche à déterminer les facteurs influençant cette surcharge en fer et l'efficacité des moyens thérapeutiques. Avant la greffe, on constate une prévalence importante de cette surcharge puisque 80 % des patients en présentent déjà une. Les facteurs augmentant cette surcharge sont le sexe féminin, l'âge, plus de 20 transfusions sanguines avant la greffe, le diagnostic (leucémies aiguës, tumeurs solides, syndromes myélodysplasiques, lymphomes, hémoglobinopathies). On constate que la charge ferrique augmente de façon importante dans l'année qui suit la greffe pour ensuite diminuer relativement rapidement dans les 3 ans suivants puis de façon plus lente. La probabilité pour qu'un patient n'est pas normalisé sa charge ferrique est de 92 % à 1 an, et 50 % à 8 ans. Les facteurs diminuant les chances de normalisation de la charge ferrique après la greffe sont le sexe féminin, l'âge, le nombre de transfusions sanguines effectuées avant et après la greffe, l'incompatibilité ABO mineure ou majeure, le diagnostic (leucémies aiguës, tumeurs solides, hémoglobinopathies), les greffes à haut risque, l'existence d'une surcharge importante avant la greffe, et la microangiopathie thrombotique. L'analyse multivariée selon le modèle de Cox retrouve comme facteurs indépendants le fait d'avoir été transfusé de plus de 20 transfusions sanguines avant la greffe, le sexe féminin, l'incompatibilité ABO mineure ou majeure. Certains patients (patients thalassémiques, drépanocytaires, porteurs d'hépatite chronique C ou B, patients cancéreux) risquent plus de développer des complications pouvant devenir rapidement irréversibles. Il est donc important d'introduire précocement un traitement par saignées, EPO, ou traitement chélateur du fer.

TITRE EN ANGLAIS

Iron overload in bone marrow transplantation recipients.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2004

MOTS CLES

Bone marrow transplantation – Iron overload – Transfusion – ABO incompatibility – Ferritin
MR Imaging – Phlebotomy – Erythropoietin – Deferoxamine

INTITULE ET ADRESSE DE L' UFR

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