



HAL
open science

Complications cardiovasculaires des inductions et consolidations de leucémie aigüe myéloïde : étude monocentrique rétrospective

Hélène Kemp

► **To cite this version:**

Hélène Kemp. Complications cardiovasculaires des inductions et consolidations de leucémie aigüe myéloïde : étude monocentrique rétrospective. *Hématologie*. 2022. dumas-03941965

HAL Id: dumas-03941965

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03941965>

Submitted on 25 Jan 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE – AMIENS

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2022

THESE N° 2022-87

**COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DES INDUCTIONS ET
CONSOLIDATIONS DE LEUCEMIE AIGÛE MYELOÏDE :
ETUDE MONOCENTRIQUE RETROSPECTIVE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE HEMATOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2022

par **Hélène KEMP**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean Pierre MAROLLEAU

JUGES : Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Monsieur le Professeur Elie AZOULAY

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Monsieur le Docteur Etienne PAUBELLE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Pierre MOREL

A mon maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hématologie, transfusion)

Chef du service d'Hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail et de votre aide précieuse quant à son aboutissement.

Merci de votre soutien tout au long de mon internat. Votre curiosité scientifique et votre appétence pour l'immunologie ont su éclairer ma vision de la médecine d'un œil nouveau.

J'espère que les visites professorales perdureront encore un peu.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Christophe TRIBOUILLOY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Chef du Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

*Ce travail met une fois de plus en avant la nécessaire collaboration entre
hématologues et cardiologues et votre expertise nous semblait indispensable.*

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Elie AZOULAY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine Intensive Réanimation)

Chef du Service de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Saint Louis, APHP

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de l'opportunité que vous m'avez offerte de réaliser un semestre dans votre service, qui a participé à mon épanouissement professionnel. Ce sera un honneur pour moi de continuer ma formation à vos côtés.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine Intensive Réanimation)

Chef du Service de Médecine Intensive Réanimation

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Vous avez accompagné mes premiers pas en réanimation et m'avez donné goût à cette spécialité très riche, tant humainement que médicalement. Votre sens clinique et votre rigueur sont pour moi un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon maître et juge,

Monsieur le Docteur Etienne PAUBELLE

Praticien hospitalier

Service d'Hématologie clinique

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci de rendre les visites si didactiques, toujours avec une pointe d'humour. A titre plus personnel, merci pour les conseils que tu as su justement me prodiguer.

Je te prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon maître et directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Pierre MOREL
Praticien hospitalier
Service d'Hématologie clinique

*Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de votre aide précieuse.
Travailler à vos côtés a participé à mon enrichissement professionnel. Merci
pour votre patience à toute épreuve et votre disponibilité durant ces 5 années
d'internat.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

A ma famille,

A *mes parents*, pour votre soutien inconditionnel. Vous m'avez toujours poussée à donner le meilleur, ce travail est également le résultat de votre dur labeur. Merci d'avoir été présents, dans les bons moments comme les plus difficiles.

A *Cyril et Pauline*, nos ressemblances et nos différences sont une force et permettent de construire notre relation unique. Merci d'être là, toujours. A *Kaylan*, au sourire inimitable, tes gazouillis auront su rythmer l'écriture de ce manuscrit.

A *Papi et Mamanou*, pour les valeurs que vous avez su m'inculquer. A *mes oncles et tantes*, vous avez contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour ces tablées immenses, ces repas gargantuesques et d'avoir toujours cru en moi.

A *Alexandra, Andrea, Audrey, Frank et Sophie* pour tous ces inoubliables moments d'insouciance partagés. A la première génération : *Bruno, les Christophes, David, Denis, Laurent, Mickael, Sébastien* et toutes vos belles familles. A *Monica*, pour ta douceur et ta gentillesse inégalable. Aux *cousins Kemps*, que j'aurais aimé voir plus souvent.

A ceux partis trop tôt.

Aux copains d'avant

A *Axel, Dids, Hélo, Mathieu, Fab et Laura, Pierre et Océane* (et peut être un peu Belinda), vous qui m'avez connue et soutenue avant tous les autres. De Gières à Barcelone ; à la plage, à la montagne ou à Ikéa ces années auront été hautes en couleur ! Votre présence aujourd'hui me touche plus que vous ne pouvez l'imaginer : *et merci !*

A *Caro*, parce que la distance n'a rien changé et qu'être ton amie est une des choses les plus simples qui soit.

Aux amis de l'externat

A la team des 7 : *Anna, Carine, Cassou l'intrépide, Elise, Julie et Marie*. Les filles merci pour ces km dans notre monospace en Sicile, nos escapades au Four, ces incroyables soirées lisboètes et j'en passe. J'ai hâte de créer de nouveaux souvenirs à vos côtés !

A *Floflo*, ton départ à l'autre bout du monde ne me facilite pas la tâche, mais je compte bien remettre les pieds sur des pédales prochainement avec toi ! A *Jordane et Marion*.

A *Quentin*, quelle fierté d'être ta fillotte ! Merci pour ces soirées enchainés et cette belle amitié.

A *Simon, La Broche, Armand, Pépette, Barry, Margaux* et tout le *Gre-med* pour ces secrets partagés, les aventures passées, et surtout celles à venir.

Et ceux de l'internat

A *Amandine*, de la découverte de la réanimation avec cette première intubation au sol au concert de Rammstein il s'en est passé des rebondissements... Merci de transmettre tous les jours ta force et ta motivation à tant de personnes. Tu mérites le meilleur et sauras t'en donner les moyens, j'ai hâte de partager ces moments avec toi !

A *Anouck, Roro et Louis*, merci d'avoir embelli mon quotidien.

A *Babag*, la justesse de tes mots me permet d'avancer toujours un peu plus. Merci pour cette si belle amitié. A *Hugo*, colocataire à temps partiel, merci pour ton écoute et ta bienveillance.

A *Benji*, je ne te remercierai jamais assez pour cette opération de sauvetage *in extremis* que tu as entreprise l'an dernier. J'espère que nous arriverons à mener à bien notre projet d'entraînements hebdomadaires.

A *Geoffrey*, mon semestre au laboratoire aurait été bien terne sans toi. Merci pour ta présence, tes conseils et ta bienveillance. J'ai hâte de pouvoir de nouveau partager un verre avec toi, à Amiens, Paris, Bordeaux ou ailleurs. A *Couillgu*, *Aru* et *Elo*, les plus adorables des pots de fleurs !

A *Hortus*, pour ces doux mois parisiens partagés. A *Fifi*, pour ces nocturnes de folie, rythmées par des musiques très qualitatives. A *Quentin*, pour cette passion impressionnante et sans limite qui t'habite pour... la peau ! A *Xavier*, merci pour ton soutien indéfectible au cours de ce semestre.

A *Lolo le crabe*, ma partenaire de crime, ma première découverte sur Amiens et pas des moindres ! Merci pour toutes ces photos volées dans le train et ces moments d'amitiés qui me manquent tant.

A *Mathieu* et *Alexis*, pour vos précieux conseils toujours exprimés avec moult diplomatie.

A *Mathilde*, merci d'avoir rendu ces dernières années tellement plus belles. A *Michel* et *Malek* pour ces fabuleux repas partagés. Un jour, peut-être, on fera un molkky...

A *Micka*, pour ton amitié sincère, ton soutien et ta pugnacité. Tes appels impromptus sont toujours source d'un grand réconfort. Un jour le GR20 et les poteaux ploieront devant toi ! A *Christophe*, *Flavichou*, *Louise*, *Lucile*, *Marie*, *Maxime*, *Soraya* et *Valentin*, vous avez rendu ce semestre dans la capitale incroyable, merci !

Aux *Rabittkiller* : A *Alex (Bibiiiiiiiiche)*, pour ton humour plein de peps et tes talents tous plus impressionnants les uns que les autres. Merci pour ton œil avisé sur ce travail. A *Adrien*, parce que je n'ai toujours pas éliminé l'hypothèse que tu sois le pire. A *Marion*, merci d'être pleinement toi !

A *Sophie*, parce qu'il nous faudrait tous une Soso dans la vie... Merci pour tout ! Ton oreille attentive, tes bras de déménageuse, tes conseils avisés, ton pied marin et ton brin de folie. A *Clocli*, pour ta bonne humeur et ton sourire communicatif qui annoncent toujours une bonne journée à tes côtés.

A *Tomtom* pour ton authentique bienveillance.

A *Vincent*, merci de m'avoir suivie dans ces folles soirées qui n'auraient pas eu la même saveur sans toi.

A *Yoyo*, pour ces 1an et demi d'internat à tes côtés. Je te souhaite le meilleur dans tes contrées lointaines.

A mes nombreux cointernes et aux belles rencontres amiénoises qui ont contribué à rendre ces 5 années bien plus belles.

A la jungle d'Amiens pour ce premier semestre d'anthologie. A *Lulu*, *Mélo*, *Côme*, *Wesley* et *Guillaume* pour tous ces bons moments partagés.

A la team blood pour cette escapade mémorable au Touquet. A *Déborah*, tu as toujours été une présence bienveillante pour nous, merci !

Aux Lillois : A *Ségo*, merci pour tout ce que tu m'as appris à la paillasse, ta patience, ton aide précieuse et le temps libéré pour l'aboutissement de ce travail. A *Laure*, pur produit certifié du sud-ouest, continue à briller ! A *Bea*, *Cyril*, *Edwina*, *Guillaume*, *Léa*, *Lucie*, *Nathan* et *Rodolphe* pour votre accueil chaleureux.

Et enfin, à ceux qui m'ont transmis leur savoir

Aux *hématologues*, cliniciens et biologistes, merci d'avoir encadré mes premiers pas d'interne, de m'avoir guidée semestre après semestre et de m'avoir transmis votre passion pour cette belle spécialité qu'est l'hématologie.

Aux *néphrologues* et aux *internistes*, merci pour votre humanité, votre sens clinique, votre humilité et votre accueil qui ont rendu ces semestres inoubliables.

Aux *réanimateurs d'Amiens* et *Beauvais*, je ne vous remercierai jamais assez pour votre encadrement sans faille et votre bienveillance. Vous exercez votre métier avec passion et c'est un honneur pour moi de continuer à travailler à vos côtés dans les années à venir.

Aux *réanimateurs de Saint Louis*, au-delà de la spécificité sans pareille de votre service, merci pour la qualité de vos enseignements, votre disponibilité et votre humanité qui ont rendu ce semestre formateur et passionnant.

Aux *équipes paramédicales* et aux *secrétaires*, pour votre travail, votre dévouement et votre patience. Un immense merci à *Florence* et *Pépette*, vous êtes de véritables piliers pour l'hématologie. Merci pour votre soutien et votre aide tout au long de ces semestres.

Aux *patients*, qui nous enseignent chaque jour une leçon de vie.

Table des matières

TABLEAUX ET FIGURES	20
INTRODUCTION	23
I. HEMATOPOÏÈSE CLONALE	23
A. <i>Définitions</i>	23
B. <i>Conséquences extra-hématologiques de l'hématopoïèse clonale</i>	24
II. GENERALITES SUR LES LEUCEMIES AIGÛES MYELOÏDES	25
A. <i>Généralités et définitions</i>	25
B. <i>Epidémiologie</i>	25
C. <i>Etiologie</i>	26
D. <i>Présentations cliniques et biologiques</i>	26
E. <i>Facteurs pronostiques</i>	27
F. <i>Traitement « standard » des LAM</i>	28
G. <i>Evaluation pré-thérapeutique et sélection des patients éligibles</i>	29
III. LAM ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	29
A. <i>Toxicité cardiovasculaire des chimiothérapies</i>	30
B. <i>Toxicité cardiovasculaire de l'hémopathie</i>	31
IV. OBJECTIFS	31
MATERIEL ET METHODES	32
I. CONCEPTION DE L'ETUDE	32
A. <i>Critères d'inclusion</i>	32
B. <i>Critères d'exclusion</i>	32
C. <i>Cadre éthique</i>	32
II. DONNEES COLLIGÉES	32
A. <i>Démographie et comorbidités</i>	32
B. <i>Caractéristiques de la pathologie hématologique et traitement</i>	33
III. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES	33
IV. METHODES STATISTIQUES	34
RESULTATS	35
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION	35
A. <i>Caractéristiques initiales des patients</i>	35
B. <i>Description de l'hémopathie au diagnostic</i>	37
II. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES AU COURS DES INDUCTIONS	38
A. <i>Description des complications</i>	38
B. <i>Impact des caractéristiques initiales sur la survenue de complications cardiovasculaires</i> 40	
C. <i>Analyses en risque compétitif</i>	46
III. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES AU COURS DES CONSOLIDATIONS	48
DISCUSSION	50
CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXES	61
<i>Annexe A : Classification pronostique de l'ELN 2017</i>	61
<i>Annexe B : Schéma thérapeutique intensif classique</i>	62
<i>Annexe C : Principales chimiothérapies aux toxicités cardiovasculaires</i>	63
<i>Annexe D : Panel NGS myéloïde du CHRU de Lille jusqu'en 2021</i>	64
<i>Annexe E : Classification CTCAE des complications cardiovasculaires étudiées</i>	65
<i>Annexe F : Echocardiographie trans-thoracique pré-thérapeutique des patients</i>	66

TABLEAUX ET FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic.....	36
Tableau 2 : Caractéristiques initiales de l'hémopathie.....	37
Tableau 3 : Description des complications cardiovasculaires survenant au cours de l'induction.....	39
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients selon qu'ils aient présenté ou non une IC, un TRSV, un ACR ou un ETEV au cours de l'induction.....	41
Tableau 5 : Présentation échocardiographique pré-thérapeutique des patients selon qu'ils aient présenté ou non une IC, un TRSV, un ACR ou un ETEV au cours de l'induction.....	42
Tableau 6 : Caractéristiques initiales de l'hémopathie selon que les patients aient présenté ou non une IC, un TRSV, un ACR ou un ETEV au cours de l'induction.....	43
Tableau 7 : Impact du NGS sur les complications cardiovasculaires au cours de l'induction.....	45
Tableau 8 : Analyses en risque compétitif des facteurs associés à la survenue d'une insuffisance cardiaque au cours de l'induction.....	46
Tableau 9 : Analyses en risque compétitif des facteurs associés à la survenue d'une complication cardiovasculaire au cours de l'induction.....	47
Tableau 10 : Complications cardiovasculaires au cours des consolidations.....	49

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Modèle d'évolution clonale de l'hématopoïèse avec acquisition progressive de mutations et évolution vers une CHIP, un SMD puis une LAM.....	23
Figure 2 : <i>Flow chart</i>	35
Figure 3 : NGS au diagnostic : (A) nombre et (B) proportion des différentes mutations.....	38
Figure 4 : Probabilité de survenue (A) d'une insuffisance cardiaque ou (B) d'une complication cardiovasculaire selon que le patient ait une LAM mutée ou non pour TP53.....	47
Figure 5 : Prise en charge et devenir des patients.....	48

Liste des abréviations

ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
Allo-CH	Allogreffe de Cellules Hématopoïétiques
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ASXL1	<i>Additional Sex comb-Like 1</i>
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CCUS	Cytopénie clonale de signification indéterminée ; <i>Clonal Cytopenia of Undetermined Significance</i>
CEBPα	<i>CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha</i>
CHIP	Hématopoïèse clonale de signification indéterminée ; <i>Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential</i>
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMH	Cardiomyopathie Hypertrophique
CR	Réponse complète ; <i>Complete Response</i>
DNMT3A	<i>DNA Methyl Transferase 3A</i>
DTD-VG	Diamètre Télédiastolique du ventricule gauche
DTS-VG	Diamètre Télésystolique du ventricule gauche
ECG	Électrocardiogramme
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
ETEVE	Évènement Thromboembolique Veineux
ETT	Échocardiographie Trans-Thoracique
EVI1	Ecotropic Virus Integration site 1
FEVG	Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
FLT3-ITD/TKD	<i>FMS-Like Tyrosine Kinase 3 – Internal Tandem Duplication/Tyrosine Kinase Domain</i>
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HTA	Hypertension Artérielle
IA	Insuffisance Aortique
IDH	<i>Isocitrate Deshydrogenase</i>
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IM	Insuffisance Mitrale
ITVssAo	Intégrale Temps Vitesse sous-Aortique
JAK2	<i>Janus Kinase 2</i>
LAM	Leucémie Aigüe Myéloïde
LAM-MRC	LAM avec anomalies liées à une myélodysplasie ; <i>Myelodysplasia Related Changes</i>
LAM-NOS	LAM sans autre spécification ; <i>Not Otherwise Specified</i>
LAM-TR	LAM liée à un traitement ; <i>Therapy-related</i>
MTEV	Maladie Thromboembolique Veineuse
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i>

<i>NPM1</i>	<i>NucléoPhosMin-1</i>
OAP	Oedème Aigue Pulmonaire
OG	Oreillette gauche
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAPS	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
RA	Rétrécissement Aortique
<i>RUNX1</i>	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMP	Syndrome Myéloprolifératif
TAPSE	Excursion systolique de l'anneau tricuspide en temps-mouvement ; <i>Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion</i>
<i>TET2</i>	<i>Ten-Eleven Translocation 2</i>
<i>TP53</i>	<i>Tumor Protein 53</i>
TRSV	Trouble du Rythme Supra-Ventriculaire
UPCO	Unité de Pharmacie Clinique Oncologique
VD	Ventricule Droit
Vmax IT	Vitesse maximale du flux de l'Insuffisance Tricuspidienne
<i>WT1</i>	<i>Wilm's Tumor protein 1</i>

INTRODUCTION

I. HEMATOPOÏESE CLONALE

A. Définitions

L'accumulation de mutations somatiques de l'ADN est un processus inévitable du vieillissement et aboutit à un mosaïsme génétique tissulaire (1). Le tissu hématopoïétique a été un des premiers étudiés du fait de la facilité d'accès aux cellules sanguines circulantes. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiée en 2022 définit l'hématopoïèse clonale par l'existence d'une population cellulaire issue de cellules multipotentes ou progénitrices mutées, possédant un avantage prolifératif, en l'absence de cytopénies ou hémopathie maligne (2). L'OMS individualise deux entités : l'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP pour *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*) et la cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS pour *Clonal Cytopenia of Undetermined Significance*) (2–4). Par définition, le myélogramme réalisé chez ces patients ne répondra pas aux critères des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) ou Leucémies Aigües Myéloïdes (LAM) : les mutations observées offrent un avantage prolifératif sans conséquence sur la morphologie ou la maturation de ces cellules progénitrices. Les principaux gènes concernés sont *DNMT3A*, *TET2*, *GNAS*, *ASXL1*, *JAK2* et *SF3B1* (3). L'acquisition de nouvelles mutations pourra conduire au développement d'une hémopathie maligne (**Figure 1**).

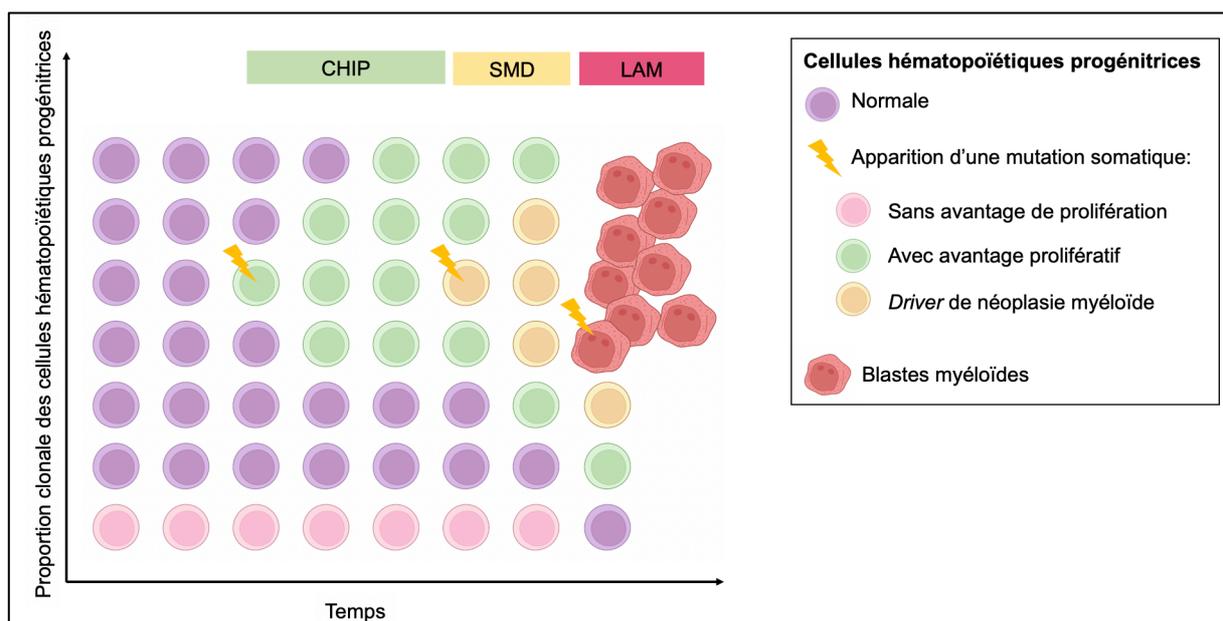


Figure 1 : Modèle d'évolution clonale de l'hématopoïèse avec acquisition progressive de mutations et évolution vers une CHIP, un SMD puis une LAM

Adapté de Steensma DP et al., *Blood*. 2 juill 2015;126(1):9-16.

Abréviations : CHIP : Hématopoïèse clonale de signification indéterminée ; LAM : Leucémie aigüe Myéloïde ; SMD : Syndrome Myélodysplasique.

Les CHIP sont considérées comme des états « pré-leucémiques », le risque de développer une hémopathie maligne étant augmenté de 10 fois par rapport à la population générale (5). Les termes de « potentiel indéterminé » et « signification indéterminée » sont utilisés car tous les patients ne développeront pas un SMD ou une LAM et nous ne sommes pas en mesure à ce jour de prédire leur évolution.

B. Conséquences extra-hématologiques de l'hématopoïèse clonale

Les progrès récents dans les techniques de cytogénétique et biologie moléculaire permettent de séquencer et étudier l'ensemble du génome de cellules données (6). L'analyse de l'ADN des cellules sanguines circulantes de 17182 personnes par *whole exome sequencing* par l'équipe de *Jaiswal et al.* a mis en évidence une incidence croissante de l'hématopoïèse clonale avec l'âge : rare avant 40 ans, elle concernait 18,4% des plus de 90 ans. L'hématopoïèse clonale dans ce travail était associée à une augmentation du risque de développer un cancer hématologique mais également de décès toutes causes confondues lors du suivi (7). La survenue de pathologies hématologiques malignes restait rare et ne suffisait pas à expliquer l'augmentation de la mortalité globale chez ces patients et des taux plus importants de pathologies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ont été mis en évidence. L'hématopoïèse clonale est reconnue comme un facteur de risque indépendant de pathologies coronariennes, mais également d'autres pathologies cardiovasculaires selon le gène muté (8,9). Le gène *TET2* (*Ten-Eleven Translocation 2*) par exemple, est fréquemment muté dans les CHIP, SMD et LAM et a été un des plus étudiés. Il a un rôle dans la méthylation de l'ADN et régule l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques (10). Des études pré-cliniques ont montré pour les cellules circulantes issues des cellules souches *TET2*-mutées : i. un avantage prolifératif ; ii. un phénotype pro-inflammatoire favorisant le développement d'athérosclérose et le remodellement de tissus lésés comme le tissu myocardique dans des modèles de d'ischémie myocardique (8,11). L'hématopoïèse clonale impliquant les gènes *ASXL1*, *DNMT3A* et *JAK2* est également associée à des pathologies cardiovasculaires dans la littérature : insuffisances cardiaques, AVC ischémiques, thromboses, athérosclérose, ... (9,12,13). Le statut mutationnel de certains gènes a par ailleurs été associé à d'autres pathologies (*e.g.* *DNMT3A* avec la ménopause prématurée, *TET2* avec la bronchopneumopathie chronique obstructive, ...) (9). Les principales mutations retrouvées dans les CHIP sont également fréquentes dans les LAM, mais leur impact sur la survenue de complications cardiovasculaires au cours de la prise en charge intensive des LAM n'a, à notre connaissance, jamais été évalué.

II. GENERALITES SUR LES LEUCEMIES AIGÜES MYELOÏDES

A. Généralités et définitions

Les LAM sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs de cellules sanguines, appelés blastes, bloqués à un stade précoce de la différenciation myéloïde. Les blastes envahissent la moelle osseuse, à l'origine d'un syndrome d'insuffisance médullaire avec défaut de production des éléments figurés du sang (leucocytes, hématies, plaquettes). La LAM peut survenir chez un sujet antérieurement sain et sera dite *de novo*, mais peut également être secondaire à des traitements leucémogènes ou une maladie hématologique sous-jacente.

La classification publiée par l'OMS en 2008 permet de poser le diagnostic de LAM après mise en évidence sur un prélèvement de moelle osseuse de plus de 20% de blastes myéloïdes identifiés sur des critères morphologiques, biochimiques et immunophénotypiques (14). Ce seuil est abaissé à 10% lorsque certaines mutations définies par la classification 2022 de l'OMS sont mises en évidence (*e.g. TP53*), soulignant la frontière ténue entre LAM et SMD (2). Historiquement, le type de LAM était défini selon la classification FAB (*French-American-British*) et était coté de 1 à 7 (15). La classification utilisée dans ce travail est celle de l'OMS revue en 2016, individualisant les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes, les LAM avec anomalies liées à une myélodysplasie (LAM-MRC pour *Myelodysplasia Related Changes*), les LAM secondaires à une chimiothérapie ou radiothérapie dites « *Therapy-Related* » (LAM-TR), les LAM sans autre spécification (LAM-NOS ; *Not Otherwise Specified*) et les LAM associées au syndrome de Down (16). Enfin, la leucémie aigüe promyélocytaire correspond à la LAM3 de la classification FAB. Dans ce travail nous nous sommes intéressés aux différentes entités de LAM (regroupées sous le terme de « LAM ») en excluant la promyélocytaire, celle-ci ayant une prise en charge thérapeutique et un pronostic qui lui sont propres.

B. Epidémiologie

La LAM est une maladie rare avec des taux d'incidence standardisée mondiaux de 3,1 et 2,3 pour 100000 personnes années chez l'homme et la femme respectivement. En 2018 en France, 3428 nouveaux cas de LAM ont été recensés, dont 52% d'hommes (17). Cette pathologie touche préférentiellement le sujet âgé avec une médiane d'âge au diagnostic de 69 ans chez l'homme, 72 ans chez la femme et l'incidence est croissante avec l'avancée en âge. La survie globale à 5 ans est de 28,3% et diminue avec l'âge des patients (18).

C. Etiologie

Dans la plupart des cas l'étiologie de la LAM n'est pas connue mais plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Des prédispositions familiales sont associées à la survenue de LAM telles que la trisomie 21, la maladie de Fanconi, la dyskératose congénitale, des mutations germinales isolées (*i.e.* *CEBP α* , *DDX41* ou *TP53* (syndrome de Li-Fraumeni)) ou associées à des anomalies plaquettaires ou d'organe (*i.e.* *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* ou *GATA2*) (2). Des facteurs de risque acquis ont également été mis en évidence, comme l'exposition à des rayonnements ionisants, aux cycles de benzènes, mais également à certaines chimiothérapies : agents alkylants, anthracyclines, inhibiteurs de topo-isomérase II et poisons du fuseau (19). Certaines pathologies hématologiques peuvent évoluer vers une LAM secondaire, comme les SMD, les Syndromes Myéloprolifératifs (SMP) et les aplasies médullaires. Plus généralement, l'hématopoïèse clonale est associée à la survenue de LAM (3).

D. Présentations cliniques et biologiques

On peut distinguer deux groupes de signes cliniques : ceux liés à l'insuffisance médullaire (syndrome anémique, hémorragique cutané et/ou muqueux, fièvres et infections) et ceux liés à l'envahissement tumoral.

L'hémogramme, toujours anormal en cas de LAM, est un examen essentiel permettant notamment leur diagnostic fortuit : l'anémie concerne 90% des patients et une thrombopénie plus ou moins profonde est également fréquente. La numération leucocytaire est variable, de la leucopénie à l'hyperleucocytose. L'analyse du frottis sanguin permet parfois de mettre en évidence des blastes circulants. L'hémostase peut également être perturbée, avec la survenue possible d'une Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD) nécessitant une prise en charge spécifique urgente.

Le myélogramme est indispensable en cas de suspicion de LAM : il permet une analyse en cytologie, en cytométrie en flux multiparamétrique, la réalisation d'un immunophénotypage, d'un caryotype médullaire et classiquement une analyse cytogénétique en *fluorescence in situ hybridization* (FISH) à la recherche d'un remaniement du gène *Mixed Lineage Leukemia* (*MLL*).

Les techniques de séquençage de nouvelle génération de l'ADN (*NGS* ; *Next Generation Sequencing*) permettent la recherche de mutations spécifiques de gènes tels que *FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplications* (*FLT3-ITD*), *Nucleophosmin 1* (*NPM1*) et *CCAAT/enhancer binding protein A* (*CEBP α*), recommandée par leur impact pronostique et décisionnel sur la prise en charge (20). Classiquement, la recherche de mutations des gènes *FLT3- Tyrosine kinase domain* (*FLT3-TKD*), *Isocitrate Deshydrogenase 1 et 2* (*IDH1 et IDH2*)

est également réalisée du fait de l'existence de traitements ciblés spécifiques selon le statut mutationnel (21). En outre, plus de 95% des LAM présentent au moins une mutation somatique. Ces mutations mettent en jeu : des molécules avec un rôle dans les voies de signalisation ou des kinases (e.g. *KRAS*, *NRAS*, *KIT*, *PTPN11* et *NF1*), dans l'épissage de l'ADN (e.g. *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*) et dans le complexe de cohésines (e.g. *RAD21*, *STAG1*, *STAG2*, *SMC1A* et *SMC3*), des gènes impliqués dans la régulation épigénétique (e.g. *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *MLL/KMT2A*), des facteurs de transcription (e.g. *RUNX1*, *GATA2*) et des gènes suppresseurs de tumeurs (e.g. *TP53*) (22). Le nombre de mutations récurrentes individualisées ne cesse d'augmenter et le panel myéloïde complet compte à ce jour plus de 80 gènes. Les travaux portant sur le rôle de ces différentes mutations dans le processus de leucémogénèse, le tableau clinique initial et le pronostic sont rendus difficiles par l'hétérogénéité des profils génomiques des LAM et l'influence de certaines mutations sur d'autres (i.e. *NPM1* et *FLT3-ITD*) (23,24). La nouvelle classification de l'*European Leukemia Net* (ELN) de 2022 met l'accent sur le rôle prépondérant de la biologie moléculaire dans le diagnostic et la prise en charge des LAM (25).

E. Facteurs pronostiques

Certains facteurs pronostiques sont liés au patient, tels que l'âge et le statut ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) et sont associés à la mortalité liée au traitement intensif (26,27). Des facteurs liés à la maladie ont également été identifiés et sont associés à la réponse au traitement (28). On peut citer comme facteurs de mauvais pronostic : l'hyperleucocytose initiale, les LAM secondaires et les LAM-TR (comparativement aux LAM *de novo*). La classification pronostique de l'ELN publiée en 2017 est celle qui a été utilisée dans ce travail et prend en compte les anomalies cytogénétiques et de biologie moléculaire au diagnostic permettant de définir trois groupes de risque avec une survie globale à 5 ans différente : 64% pour les LAM dites « favorables », 42% pour celles dites « intermédiaires » et 20% pour celles dites « défavorables » (**Annexe A**) (29). La classification de l'ELN a été mise à jour cette année avec des modifications notables : les anomalies cytogénétiques classant la LAM dans le groupe MRC sont maintenant toutes associées à un pronostic défavorable et le ratio allélique de *FLT3-ITD* n'est plus pris en compte (25).

Si des marqueurs immunophénotypiques ou moléculaires ont été mis en évidence au diagnostic, la maladie résiduelle (*minimal residual disease*, MRD) peut être mesurée et surveillée par cytométrie en flux et/ou RT-qPCR (*reverse transcriptase – quantitative polymerase chain reaction*) pendant et après le traitement. L'évaluation de ce facteur

pronostique est essentielle car elle permet de prédire le risque de rechute et conditionne la suite de la prise en charge thérapeutique du patient (30).

F. Traitement « standard » des LAM

Le traitement de référence des LAM permettant d'espérer une guérison repose sur la réalisation d'une chimiothérapie dite d'« induction » dont l'objectif est l'obtention d'une rémission complète (*complete remission* ; CR), suivie par des cures de chimiothérapie de « consolidation » et parfois d'une intensification thérapeutique par allogreffe de cellules hématopoïétiques (allo-CH) pour conserver la réponse obtenue et diminuer le risque de rechute par l'élimination des cellules leucémiques résiduelles (**Annexe B**) (28). La CR est définie par une blastose inférieure à 5% dans un frottis médullaire riche, et une reconstitution hématologique périphérique (nombre de polynucléaires neutrophiles circulants supérieur à 1 G/L et numération plaquettaire supérieure à 100 G/L).

Le traitement d'induction est quasiment inchangé depuis plus de 40 ans, malgré de nombreux essais visant à l'améliorer (31–35). Il est communément appelé « 3+7 » car il repose sur la perfusion d'anthracyclines pendant 3 jours, associée à de la cytarabine continue pendant 7 jours (29). Cette dernière est un analogue des bases pyrimidiques qui s'intercale dans l'ADN et bloque sa réplication, tandis que les anthracyclines sont une famille d'agents intercalants, également inhibiteurs de la topo-isomérase II. L'induction est responsable d'une aplasie profonde et prolongée (environ 3 à 4 semaines), nécessitant l'hospitalisation dans un service spécialisé en secteur protégé. Les taux de CR obtenus varient avec l'âge et les critères génétiques et de biologie moléculaire initiaux. Ainsi pour les moins de 60 ans ils varient entre 92 et 99% pour les LAM de bon pronostic selon la classification ELN 2017, entre 20 et 81% pour les LAM de mauvais pronostic, les LAM intermédiaires ayant un taux de réponse compris entre les deux. Pour les sujets de plus de 60 ans les taux de CR sont compris entre 69 et 95% et entre 14 et 57% pour les LAM de bon et mauvais pronostic respectivement (36).

En cas d'obtention d'une CR, l'induction est suivie de 2 à 4 cures de consolidation, utilisant les mêmes molécules (29). En cas d'échec de l'obtention d'une CR après l'induction, une chimiothérapie dite de « rattrapage » peut sous conditions être proposée. L'allo-CH est une immunothérapie adoptive qui exerce un effet anti-leucémique appelé GVL (*Graft vs Leukemia*), où les lymphocytes T cytotoxiques alloréactifs du donneur détruisent les cellules tumorales résiduelles. La maladie du greffon contre l'hôte (GvHD pour *Graft versus Host Disease*) est la principale complication de cette procédure, source d'une morbi-mortalité importante (37). L'allo-CH est indiquée pour les LAM avec un risque de rechute supérieur à 35 ou 40%, en

pratique les LAM des groupes intermédiaire et défavorable de l'ELN 2017, et celles en rechute ou réfractaires (38,39).

Les avancées dans la compréhension de la pathogénèse de la LAM, ses mécanismes de résistance et surtout l'avènement des techniques de NGS ont été un tournant majeur dans la prise en charge de cette pathologie. Ils ont permis le développement depuis quelques années de thérapies ciblées, comme la midostaurin (anti-FLT3) et le gemtuzumab ozogamicin (GO) (anti-CD33 humanisé lié par une liaison covalente à la calichéamicine, à l'origine de l'effet antitumoral de ce traitement) utilisés en association au 3+7 pour les patients *FLT3* mutés ou CD33+ respectivement (40,41). D'autres molécules comme l'enasidenib (anti-IDH2), l'ivosidenib (anti-IDH1), le gilteritinib (inhibiteur de la tyrosine kinase), le glasdegib (inhibiteur de la voie Hedgehog) ont vu le jour et sont à l'étude (42). Le CPX351 (Vyxeos®) est une combinaison de cytarabine et de daunorubicine liposomales qui a montré sa supériorité sur le protocole 3+7 habituel dans les LAM de mauvais pronostic (43). Enfin, le venetoclax (Venclyxto®) est un inhibiteur de *Bcl2* utilisé en association avec des agents hypométhylants chez les patients ne pouvant bénéficier de l'induction (44). Ces différents traitements offrent un espoir d'évolution du 3+7, mais leur place dans l'arsenal thérapeutique des LAM reste à définir.

G. Evaluation pré-thérapeutique et sélection des patients éligibles

Le traitement standard de la LAM peut entraîner des complications parfois sévères. La sélection des patients éligibles à un tel traitement est donc nécessaire et justifiée. L'évaluation initiale du patient doit être globale, si possible collégiale, et prendre en compte l'âge (bien qu'il n'y ait pas de consensus sur un âge limite), l'état général et l'existence de possibles comorbidités (45–47). Les recommandations de l'ELN préconisent l'évaluation de la fonction cardiaque avec réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et estimation de la Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche (FEVG), classiquement par Échocardiographie Trans-Thoracique (ETT), avant de valider tout traitement intensif (29). Pour la plupart des experts, une FEVG inférieure à 45% est une contre-indication au traitement intensif du fait notamment de la cardiotoxicité des anthracyclines.

III. LAM ET COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Les complications cardiovasculaires au cours de la prise en charge d'un cancer peuvent être dues : i. à des facteurs de risque cardiovasculaire ou décompensation de pathologies pré-existantes, ii. au traitement entrepris, iii. au cancer (48). Elles peuvent être chroniques et se manifester à distance de la prise en charge oncologique, source d'une morbi-mortalité importante, ou survenir au cours du traitement anti-tumoral et avoir des conséquences parfois

dramatiques sur la prise en charge oncologique (suspension voire contre-indication du traitement).

A. Toxicité cardiovasculaire des chimiothérapies

L'étude de la toxicité des chimiothérapies est essentielle pour identifier les patients à risque de développer des complications et mettre en place des stratégies de surveillance et prévention. Les principales chimiothérapies aux toxicités cardiovasculaires ont été résumées par *Herrmann et al.* (**Annexe C**) (49). Nous nous intéresserons ici aux molécules constituant le traitement intensif des LAM : les anthracyclines et la cytarabine.

La cardiotoxicité des anthracyclines a été majoritairement étudiée dans des travaux portant sur des patients atteints de cancers solides ou d'hémopathies lymphoïdes, plus rarement dans le cadre du traitement de LAM. Ces travaux ont permis de définir des doses cumulées d'anthracyclines maximales à partir desquelles, dans la littérature, l'incidence des insuffisances cardiaques imputées aux anthracyclines dépasse les 5%. La dose cumulée de la doxorubicine est définie de 450 à 550 mg/m², mais des anomalies histologiques du tissu myocardique ont été observées pour des doses moindres, suggérant qu'il n'existe pas de dose minimale toxique mais probablement des susceptibilités individuelles (50). Des facteurs de risque de dysfonction ventriculaire chronique liée aux anthracyclines ont été identifiés : la dose cumulée reçue, la réalisation de bolus intraveineux, le sexe féminin, l'âge supérieur à 65 ans ou inférieur à 18 ans, l'état général, l'insuffisance rénale aiguë, un antécédent de traitement par radiothérapie, l'utilisation concomitante d'autres traitements cardiotoxiques (*i.e.* alkylants, anti-microtubule), l'existence d'antécédents cardiovasculaires, un diagnostic tardif, une augmentation de la troponine pendant et après la réalisation du traitement (51).

Historiquement la cardiotoxicité des anthracyclines était classée en (i) aiguë et réversible, rapportée pour environ 1% des patients exposés ou (ii) chronique et irréversible, dichotomisées selon leur survenue dans l'année suivant le traitement oncologique (dite précoce) ou après un an (dite tardive) avec une médiane de survenue de 7 ans après la chimiothérapie (52,53). Certains travaux sont en défaveur de la dichotomisation de la toxicité cardiaque des anthracyclines en aiguë et chronique, considérant qu'il n'existe qu'une seule et même entité, diagnostiquée à des stades différents. La cardiotoxicité aiguë des anthracyclines peut se révéler par une myocardite toxique avec des changements à l'électrocardiogramme, des troubles du rythme majoritairement supra ventriculaires et plus rarement par une dysfonction ventriculaire gauche réversible. Elle survient lors de l'injection de l'anthracycline ou jusqu'à deux semaines après son administration (53). L'altération de la FEVG semble survenir majoritairement dans

la première année après l'exposition aux anthracyclines (54). Une étude rétrospective s'est intéressée à la survenue d'une diminution de plus de 10% de la FEVG (comparé à la valeur initiale) chez 129 patients atteints de LAM dans l'année suivant la chimiothérapie d'induction, elle concernait 25,8% des patients (55). Le taux de réversibilité augmentait lorsqu'il existait une prise en charge adaptée avec instauration de médicaments cardioprotecteurs, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce.

La cytarabine, quant à elle, est surtout connue pour ses toxicités cérébelleuse, médullaire et digestive. Les toxicités cardiaques décrites dans la littérature sont rares, à type de douleurs thoraciques et péricardites (50,56).

Il est à noter qu'en dehors de la toxicité propre des molécules du traitement 3+7 la prise en charge globale d'un patient avec une LAM nécessite la prévention du syndrome de lyse tumorale par une hydratation importante, pouvant être à l'origine de décompensations cardiaques chez les patients avec une cardiopathie pré-existante, et que certains traitements, notamment antiémétiques, peuvent être pourvoyeurs de troubles du rythme.

B. Toxicité cardiovasculaire de l'hémopathie

La LAM peut être à l'origine de complications cardiovasculaires en dehors de tout traitement, notamment lorsqu'il existe au diagnostic une CIVD, un syndrome de leucostase ou un syndrome de lyse (57–59). L'impact de l'hématopoïèse clonale sur le développement de pathologies cardiovasculaires dans la population générale interroge sur celui des mutations récurrentes des LAM sur la survenue de complications cardiovasculaires au cours de leur prise en charge et n'a à notre connaissance pas été étudié à ce jour.

IV. OBJECTIFS

La survenue d'effets indésirables peut être responsable d'une interruption du traitement anticancéreux, différer la prise en charge, voire rendre impossible la réalisation d'une chimiothérapie et entraîner une perte de chance pour le patient. L'identification des patients à risque de développer des complications cardiovasculaires est donc essentielle pour adapter au mieux la prise en charge : choisir le traitement avec le meilleur rapport bénéfice/risque et mettre en place, si besoin, des mesures de prévention primaire ou secondaire.

L'objectif principal de notre travail était de décrire les complications cardiovasculaires lors des inductions et consolidations de LAM de l'adulte, et identifier le ou les facteurs pronostiques de survenue de telles complications.

MATERIEL ET METHODES

I. CONCEPTION DE L'ETUDE

Nous avons mené une étude épidémiologique observationnelle rétrospective et monocentrique. Les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie intensive entre 2014 et 2021 au CHU Amiens Picardie ont été répertoriés à partir du registre de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO).

A. Critères d'inclusion

Les patients du registre de l'UPCO âgés de plus de 18 ans et pris en charge au CHU d'Amiens pour l'intégralité d'une première induction entre janvier 2014 et décembre 2021 étaient inclus dans l'étude.

B. Critères d'exclusion

Étaient exclus les patients avec un diagnostic de leucémie aigüe promyéloïdytaire, d'hémopathie lymphoïde ou de leucémie myéloïde chronique acutisée ou en phase blastique.

C. Cadre éthique

Ce projet a été approuvé par la Direction de Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU Amiens-Picardie, enregistré sous le numéro PI2022_843_0143.

II. DONNEES COLLIGÉES

Le recueil des données clinico-biologiques a été réalisé à partir du logiciel DxCare® (DxCare® Software, Medasys, le Plessis-Robinson, France).

A. Démographie et comorbidités

Pour chaque patient étaient recueillis les données démographiques (sexe, date de naissance), les antécédents et comorbidités cardiovasculaires, les antécédents familiaux cardiaques, les *habitus* (consommation tabagique) et les traitements à visée cardiologique (β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), inhibiteurs calciques, anti-arythmiques et diurétiques). Les comorbidités cardiovasculaires recherchées étaient : une cardiopathie ischémique, rythmique, hypertensive, dilatée, valvulaire, hypertension artérielle (HTA), diabète de type 2,

athérosclérose, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), AVC, maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et la dyslipidémie.

Nous avons également colligé, lorsqu'elles étaient disponibles dans le dossier informatique, les données des électrocardiogrammes et du compte-rendu initial de l'ETT pré-thérapeutique. Les données de l'ETT recueillies étaient : FEVG, diamètres télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche (DTD-VG et DTS-VG respectivement), les rapports des ondes E/A et E/E', l'intégrale temps vitesse sous-aortique (ITVssAo), le débit cardiaque, le volume de l'oreillette gauche (OG), l'excursion systolique de l'anneau tricuspide en temps-mouvement (TAPSE pour *Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion*), la vitesse maximale de l'onde S, la vitesse maximale du flux de l'insuffisance tricuspидienne (Vmax IT), la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS), le strain, l'existence d'une dilatation du ventricule droit (VD), d'une insuffisance aortique (IA), d'un rétrécissement aortique (RA) ou d'une insuffisance mitrale (IM) modérés ou sévères, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique (CMH).

B. Caractéristiques de la pathologie hématologique et traitement

Les données recueillies concernant l'hémopathie étaient : la date du diagnostic, la classification OMS 2016 (les pathologies diagnostiquées avant ont été reclassées *a posteriori*), le pronostic selon les références internationales disponibles (ELN 2017 pour les LAM), le caryotype et les mutations lorsque le NGS était réalisé : panel restreint et panel myéloïde complet (**Annexe D**). Pour les LAM, le statut hyperleucocytaire (plus de 50 G/L), l'existence d'une CIVD ou d'une atteinte neurologique au diagnostic étaient des données également colligées.

Concernant le traitement : la date du J1 de la chimiothérapie d'induction, les molécules utilisées et la réponse (CR) étaient recueillies. Il en était de même pour la consolidation lorsqu'elle était réalisée. Si le patient bénéficiait d'une allo-CH, le J0 était renseigné. Enfin, la date de dernière vue et la survenue d'un éventuel décès étaient colligées.

III. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication cardiovasculaire ou l'aggravation d'une maladie cardiovasculaire préexistante durant la période d'intérêt. Deux périodes d'observation étaient définies : i. durant l'hospitalisation pour la chimiothérapie d'induction, ii. lors du suivi et de la prise en charge pour une consolidation si elle avait lieu. Le recueil de données était censuré à l'allo-CH, cette procédure ayant une toxicité cardiovasculaire propre.

La recherche des complications cardiovasculaires dans les dossiers médicaux informatisés se faisait par mots clés et concernait : insuffisance cardiaque aiguë, œdème aigu pulmonaire (OAP), troubles du rythme supra-ventriculaire (TRSV), tachycardie ventriculaire, évènement coronarien, choc cardiogénique, arrêt cardio-respiratoire (ACR) non hypoxique, myocardite, valvulopathie, endocardite infectieuse, AVC, thrombose artérielle ou un évènement thromboembolique veineux (ETEVE). La date de la complication était colligée, ainsi que le grade selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* ; **Annexe E**) (60). Lorsqu'un même patient faisait plusieurs complications, la date du premier évènement et le grade le plus élevé étaient renseignés. Enfin un épisode septique concomitant de la complication cardiovasculaire était toujours recherché : fièvre, introduction ou modification d'antibiotique et antifongique, documentation infectieuse et aggravation d'un état septique dans les 48h précédent l'évènement.

IV. METHODES STATISTIQUES

Les variables quantitatives sont exprimées avec leur médiane et l'intervalle interquartile ou avec leur moyenne et leur écart-type, et les variables qualitatives avec leur effectif et pourcentages. Pour comparer les variables discrètes nous avons utilisé le test du Khi-2 ou le test exact de Fisher quand il était approprié et pour les variables continues le test d'égalité des variances.

Deux événements d'intérêt ont été étudiés : la survenue d'une insuffisance cardiaque et la survenue d'une complication cardiovasculaire, quelle qu'en soit sa nature. Les incidences cumulées de ces deux événements ont été estimées en considérant le décès avant la survenue de l'évènement comme un risque compétitif. Les estimations des incidences cumulées ont été obtenues par un modèle de Fine et Gray. L'identification des facteurs pronostiques a été réalisée grâce à des modèles de Cox à risque proportionnel cause-spécifique. Ensuite des modèles multiparamétriques ont été analysés en introduisant les variables pour lesquelles il existait un $p < 0,15$ en analyses univariées, en vérifiant l'absence d'interaction. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) et R (The R Foundation for statistical computing). La significativité statistique était définie par un p inférieur à 0,05.

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Selon le registre de l'UPCO, 241 patients ont eu une première induction au CHU d'Amiens dans la période d'intérêt. Dix-sept patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion ou présentaient des critères d'exclusion. Finalement les données de 224 patients ont été recueillies et analysées dans ce travail (**Figure 2**). La majorité d'entre eux (161 patients) ont reçu un 3+7 avec de l'idarubicine ou de la daunorubicine, 40 ont reçu du Vyxeos® (forme liposomale) et 23 n'ont pas eu d'anthracyclines dans le cadre d'un protocole.

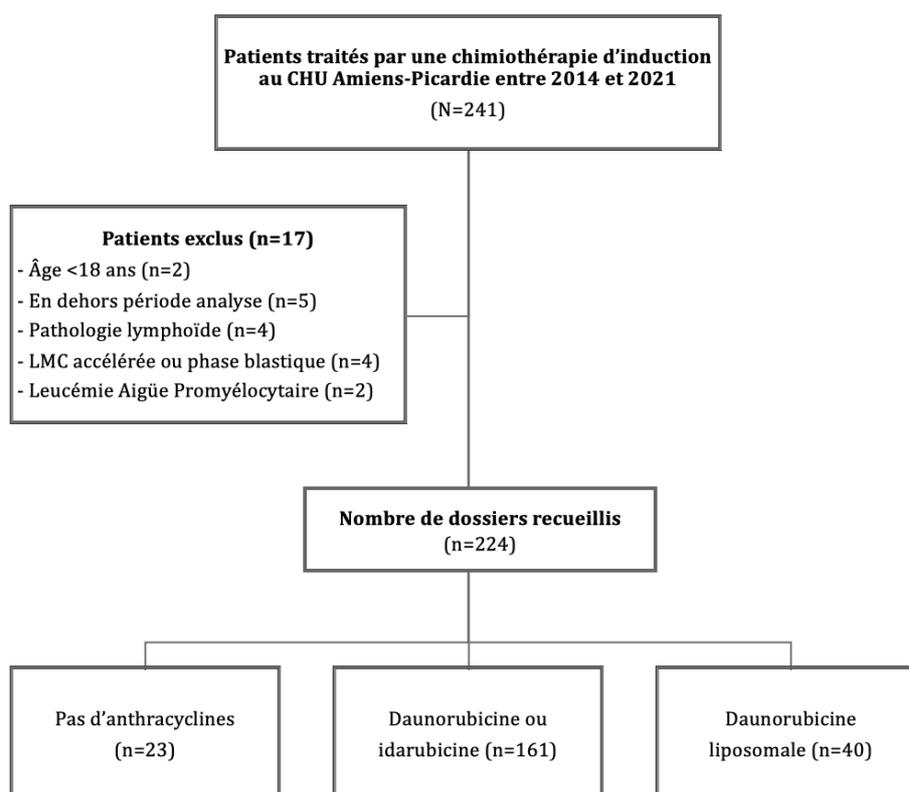


Figure 2 : Flow chart

Abréviations : LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

A. Caractéristiques initiales des patients

L'âge des patients au diagnostic variait entre 19 et 79 ans, avec une médiane de 61 ans et 58% d'entre eux étaient des hommes. Les principaux antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires étaient la consommation de tabac (36%), l'HTA (35%), l'obésité (24%), la dyslipidémie (22%), le diabète de type 2 (11%), les cardiopathies ischémiques (8%) et les MTEV (8%). Un quart des patients étaient traités par des médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine et 17% par des β -bloquants. L'ECG initial était colligé pour 91 patients (41%) et normal pour 59% d'entre eux. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées étaient

la tachycardie sinusale (23% des ECG disponibles) et les troubles de la repolarisation (12% des ECG). Les données de l'ETT pré-thérapeutique étaient disponibles pour 94% des patients : la FEVG était toujours supérieure à 45%, et dans l'immense majorité des cas supérieure à 55% (détails dans l'Annexe F). Le **Tableau 1** résume les caractéristiques initiales des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic

<i>Caractéristiques</i>	<i>Population totale (n=224)</i>
Age (années), médiane [Q1 ; Q3]	61 [51 ; 67]
Sexe masculin , n (%)	131 (58)
Score OMS , n (%)	148 (66)
0	70 (47,3)
1	62 (42)
2	14 (9,4)
3	0
4	2 (1,3)
Antécédent de cancer , n (%)	70 (31)
Antécédents et comorbidités , n (%)	
Cardiopathie ischémique	18 (8)
Cardiopathie rythmique	8 (4)
Cardiopathie hypertensive	3 (1)
Cardiopathie dilatée	2 (1)
Cardiopathie valvulaire	0
Hypertension artérielle	79 (35)
Diabète de type 2	24 (11)
Athérosclérose	1 (0,5)
AOMI	6 (3)
Accident vasculaire cérébral	6 (3)
MTEV	18 (8)
Antécédents familiaux cardiaques	10 (4)
Dyslipidémie	50 (22)
Tabac	81 (36)
Indice de masse corporelle , n (%)	222 (99)
Normal	76 (34)
Surpoids	94 (42)
Obésité	37 (17)
Obésité morbide	15 (7)
Traitement cardiologique , n (%)	
β-bloquant	39 (17)
IEC/ARA II	57 (25)
Inhibiteurs calciques	20 (9)
Antiarythmiques	3 (1)
Diurétiques	20 (9)
Electrocardiogramme , n (%)	91 (41)
Normal	54 (59)
Tachycardie sinusale	21 (23)
Trouble du rythme supra-ventriculaire	3 (3)
Troubles de conduction	3 (3)
Troubles de la repolarisation	11 (12)
Anomalie du QT	2 (2)
Echocardiographie initiale , n (%)	210 (94)
FEVG entre 45 et 55%	11 (5)
FEVG entre supérieure ou égale à 55%	199 (95)

Les données sont exprimées en nombre (%) pour les variables discrètes, médiane [interquartiles] pour les variables continues. Abréviations: AOMI: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs; ARA II: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II; FEVG: Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche; IEC: Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; MTEV: Maladie Thromboembolique Veineuse; OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

B. Description de l'hémopathie au diagnostic

Le diagnostic était une LAM pour 216 patients (96,5%) et un SMD et/ou SMP pour les 8 autres patients (3 leucémies myélomonocytaires chroniques, 3 SMD avec excès de blastes, 2 SMD/SMP atypiques). Les LAM présentaient des anomalies cytogénétiques récurrentes dans 37% des cas, 15% étaient secondaires et environ 14% étaient imputables à un traitement passé ou présentaient des anomalies de type myélodysplasie. Le pronostic était favorable pour 65 patients (29,7%), intermédiaire pour 67 patients (30,6%) et défavorable pour 87 patients (39,7%). Enfin 7 patients (3%) présentaient une CIVD au diagnostic et 62 patients (28,7%) ont été diagnostiqués avec un tableau de LAM hyperleucocytaire ou initialement proliférative, ayant nécessité un traitement cytoréducteur (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Caractéristiques initiales de l'hémopathie

Caractéristiques	Population totale (n=224)
Diagnostic, n (%)	
SMD/SMP	8 (3,5)
LAM	216 (96,5)
Classification des LAM, n (%)	216
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	80 (37)
LAM-NOS	72 (33,3)
LAM secondaire	33 (15,4)
LAM-MRC	10 (4,6)
LAM-TR	21 (9,7)
Pronostic, n (%)	219 (98)
Favorable	65 (29,7)
Intermédiaire	67 (30,6)
Défavorable	87 (39,7)
Hyperleucocytaire ou proliférative, n (%)	62 (28,7)
CIVD, n (%)	7 (3)
Atteinte neurologique, n (%)	5 (2)
Panel restreint du NGS, n (%)	203 (90,6)
Mutation de <i>FLT3-ITD</i>	36 (17,7)
Mutation de <i>FLT3-TKD</i>	7 (3,4)
Mutation de <i>CEBPα N-terminal</i>	5 (2,4)
Mutation de <i>CEBPα C-terminal</i>	4 (1,9)
Mutation de <i>NPM1</i>	60 (29,5)
Mutation de <i>EVII</i>	22 (10,8)
Surexpression de <i>WT1</i>	146 (71,9)
Mutation de <i>IDH1</i>	17 (8,3)
Mutation de <i>IDH2</i>	24 (11,8)
NGS complet disponible	131 (58,5)

Les données sont exprimées en nombre (%). Abréviations : CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée ; LAM-MRC : LAM avec anomalies liées à une myélodysplasie ; LAM-NOS : LAM sans autre spécification ; LAM-TR : LAM *Therapy related* ; SMD/SMP : Syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif ; NGS : *Next Generation Sequencing*.

Le panel restreint du NGS était disponible pour 203 patients : *WT1* était surexprimé pour plus de 71% des patients et les principales mutations retrouvées étaient celles de *NPM1* (29%),

FLT3-ITD (17%), *IDH2* (12%) et *EVII* (11%). Les autres mutations représentaient moins de 10% des patients chacune. Aucun patient n'avait de mutation bi-allélique de *CEBPα*.

Une analyse par NGS complet était disponible pour 131 patients (58%) : 8% d'entre eux n'avaient aucune mutation retrouvée tandis que les 3/4 présentaient 1 à 4 mutations (**Figure 3A**). Au maximum, 1 patient présentait 9 mutations différentes. Les principales mutations retrouvées étaient celles des gènes *DNMT3A* (25%), *TET2* (23%), *NPM1* (23%), *NRAS* (23%), *RUNX1* (18%), *ASXL1* (14%), *SRSF2* (14%) et *TP53* (11%) (**Figure 3B**). Les autres mutations étaient retrouvées pour moins de 10% des patients.

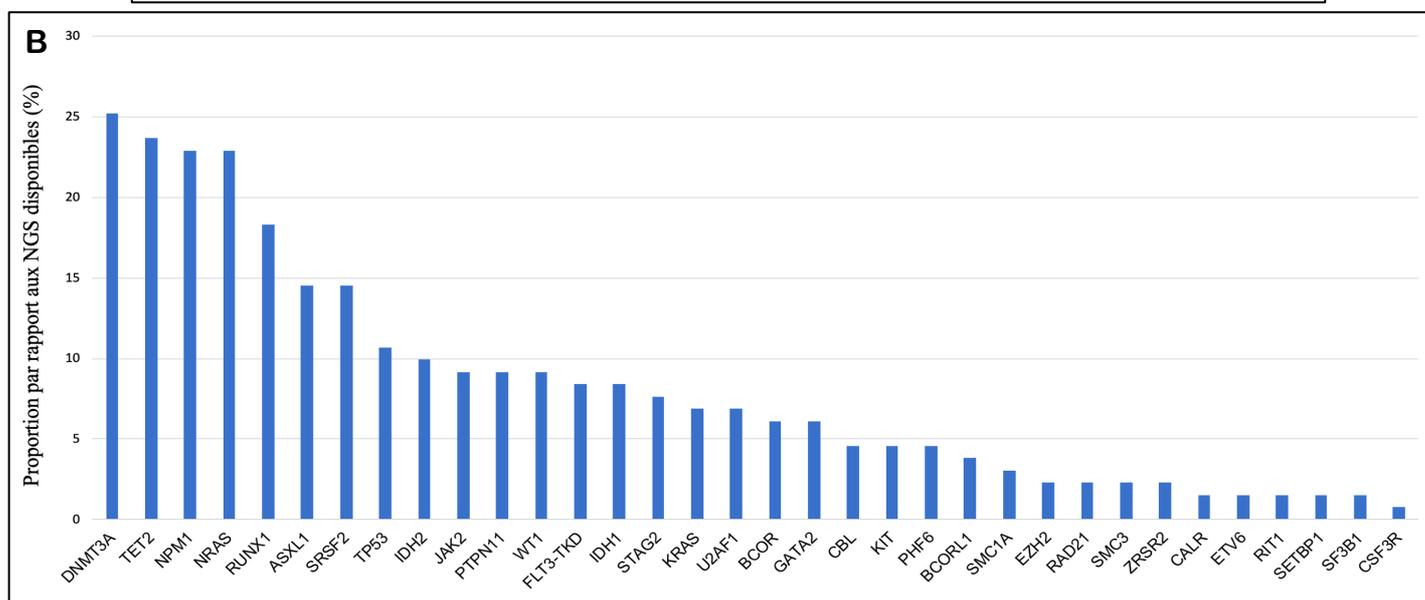
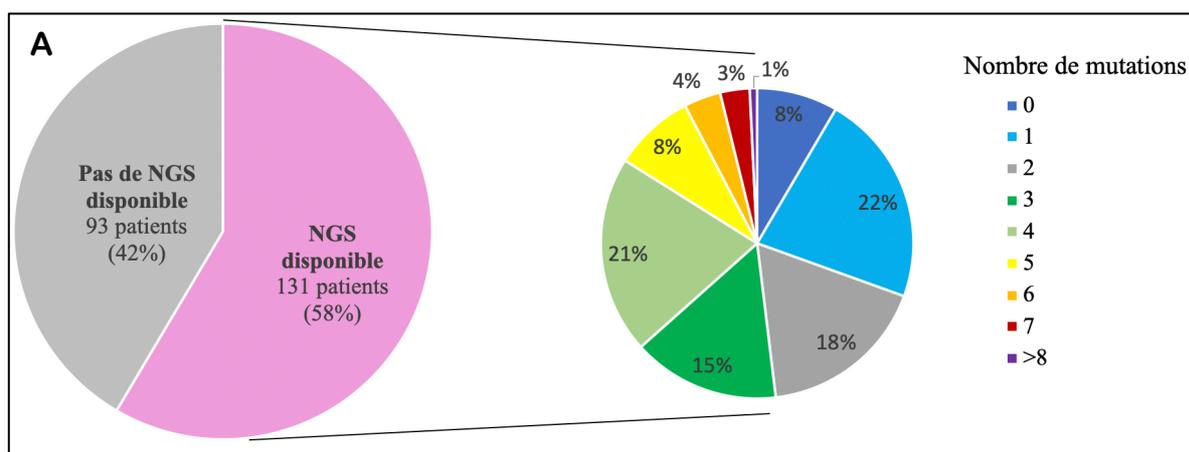


Figure 3 : NGS au diagnostic : (A) nombre et (B) proportion des différentes mutations.

NGS : Next Generation Sequencing

II. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES AU COURS DES INDUCTIONS

A. Description des complications

L'hospitalisation pour chimiothérapie d'induction a été marquée par au moins un effet indésirable cardiovasculaire pour 75 patients (33,5%), représentés en majorité par les

insuffisances cardiaques (68% des événements), les TRSV (30%) et les OAP (29%). Les autres événements retrouvés étaient des ETEV (17%), des ACR non hypoxiques (13%), 2 patients ont présenté un AVC et 1 patient une myocardite. Il n'y a eu aucun événement coronarien, tachycardie ventriculaire, choc cardiogénique, valvulopathie, endocardite infectieuse ou thrombose artérielle durant la période d'intérêt. La survenue moyenne de ces événements indésirables était à 14 jours ($\pm 11,5$) après le début de l'induction. La majorité de ces événements étaient de grades 3 ou 4 (respectivement 55,7% et 24,3%), et 4 patients (5,7%) présentaient un grade 5. La complication était concomitante d'un événement septique dans 65% des cas (jusqu'à 82% des cas pour les ETEV et 90% pour les ACR, résultats non présentés), cette donnée n'a pas été retrouvée pour 20 patients. Parmi les patients ayant présenté une complication cardiovasculaire, 40% ont également présenté une insuffisance rénale aiguë et 60% ont été hospitalisés en réanimation (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Description des complications cardiovasculaires au cours de l'induction

Complications cardiovasculaires	(n=75)
Détail des complications	
Insuffisance cardiaque	51 (68)
Œdème aigu pulmonaire	22 (29)
Trouble du rythme supra-ventriculaire	23 (30)
Tachycardie ventriculaire	0
Évènement coronarien	0
Choc cardiogénique	0
ACR non hypoxique	10 (13)
Myocardite	1 (1,5)
Valvulopathie	0
Endocardite infectieuse	0
Accident vasculaire cérébral	2 (2,5)
Thrombose artérielle	0
ETEV	13 (17)
Nombre de complications	2 [1 ; 4]
Grades CTCAE	70 (93)
Grade 1	0
Grade 2	10 (14,3)
Grade 3	39 (55,7)
Grade 4	17 (24,3)
Grade 5	4 (5,7)
Délai par rapport au J1 d'induction, (jours)	14 \pm 11,5
Sepsis concomitant (n=55)	36 (65)
Complications associées	
Insuffisance rénale aiguë	29 (40)
Épuration extra-rénale	17 (23)
Hospitalisation en réanimation	43 (60)

Les données sont exprimées en nombre (%) pour les variables discrètes et médiane [extrêmes] ou moyenne \pm écart-type pour les variables continues. Abréviations : ACR : Arrêt cardio respiratoire ; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ; ETEV : Évènement thromboembolique veineux.

B. Impact des caractéristiques initiales sur la survenue de complications cardiovasculaires

Caractéristiques cliniques (Tableau 4) :

Les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque au cours de l'induction étaient significativement plus âgés que ceux n'ayant pas fait ce type de complication (56 vs. 62 ans, $p=0,004$). Ils avaient significativement plus d'antécédents d'HTA (30% vs. 53%, $p=0,004$), de dyslipidémie (18% vs. 37%, $p=0,007$) et plus d'obésité ($p=0,02$). Concernant les TRSV, seul l'antécédent de cardiopathie dilatée était associé à leur survenue ($p=0,01$).

Le genre, le score OMS initial et les anomalies à l'ECG au diagnostic (résultats non présentés) n'étaient pas associés à la survenue d'une complication cardiovasculaire. Enfin, aucune caractéristique clinique initiale n'était associée à la survenue d'un ACR ou d'un ETEV.

ETT pré-thérapeutique (Tableau 5) :

Les critères échocardiographiques initiaux significativement associés à la survenue d'une insuffisance cardiaque étaient : le volume de l'OG (moyenne \pm écart-type : 51 ± 16 mm pour les témoins, 65 ± 24 mm pour les patients ayant présenté la complication, $p=0,007$), la dilatation du VD (0 vs. 7%, $p=0,01$) ou l'existence d'une valvulopathie significative (0,6% vs. 7,8%, $p=0,01$).

La Vmax IT initiale était significativement plus élevée pour les patients ayant présenté un TRSV (239 ± 53 vs. 281 ± 26 cm/s, $p=0,04$). Les patients ayant présenté un ETEV durant l'hospitalisation pour l'induction avaient un DTS-VG plus important à l'ETT pré-thérapeutique que ceux n'en ayant pas présenté (32 ± 8 vs. 42 ± 10 mm, $p=0,02$).

Aucune donnée à l'ETT pré-thérapeutiques n'était associée à la survenue d'un ACR.

Caractéristiques de la LAM au diagnostic (Tableau 6) :

Les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque durant l'induction avaient significativement plus de tableaux de CIVD au diagnostic (2% vs. 8%, $p=0,04$) et un pronostic plus sévère (32% vs. 22% favorables, 33% vs. 22% intermédiaires et 35% vs. 56% défavorables, $p=0,02$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le type et les caractéristiques de l'hémopathie ou la prise en charge initiale selon que les patients aient présenté ou non un ACR, un TRSV ou un ETEV. L'utilisation d'anthracyclines ou de GO n'était pas associée à la survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients selon qu'ils aient présenté ou non une IC, un TRSV, un ACR ou un ETEV au cours de l'induction

	Pas d'IC (n=173)	IC (n=51)	P	Pas de TRSV (n=201)	TRSV (n=23)	P	Pas d'ACR (n=214)	ACR (n=10)	P	Pas d'ETEV (n=211)	ETEV (n=13)	P
Age (années)	56 ±13	62 ±11	0,004*	57 ±13	60 ±13	0,2	57 ±13	60 ±9	0,4	57 ±13	58 ±10	0,9
Sexe masculin	100 (58)	30 (59)	0,9	83 (41)	10 (43)	0,8	89 (41)	4 (40)	0,2	122 (58)	8 (61)	0,06
Score OMS (n=148)			0,6			0,8			0,9			0,09
0	58 (33,5)	12 (23)		64 (46)	6 (60)		68 (47)	2 (50)		67 (48,5)	3 (33)	
1	52 (30)	10 (20)		59 (42)	3 (30)		60 (41)	2 (50)		59 (42)	3 (33)	
2	10 (5,8)	4 (8)		13 (9)	1 (10)		14 (9)	0		11 (8)	3 (33)	
4	2 (1)	0		2 (1)	0		2 (1)	0		2 (1,5)	0	
Antécédents et comorbidités												
Cardiopathie ischémique	13 (7,5)	5 (10)	0,5	15 (7)	3 (13)	0,1	17 (8)	1 (10)	0,3	18 (8)	0	0,6
Cardiopathie rythmique	5 (3)	3 (6)	0,4	6 (3)	2 (8)	0,1	8 (3)	0	0,6	8 (4)	0	1
Cardiopathie hypertensive	2 (1)	1 (2)	0,5	2 (1)	1 (4)	0,2	3 (1,4)	0	0,8	3 (1)	0	1
Cardiopathie dilatée	1 (0,6)	1 (2)	0,4	0	2 (8)	0,01*	1 (0,4)	1 (10)	0,08	1 (0,5)	1 (7)	0,1
HTA	52 (30)	27 (53)	0,004*	72 (36)	7 (30)	0,6	74 (34)	5 (50)	0,1	74 (35)	5 (38)	0,7
Diabète de type 2	16 (9)	8 (16)	0,2	21 (10)	3 (13)	0,2	22 (10)	2 (20)	0,2	24 (11)	0	0,3
AOMI	6 (3,5)	0	0,3	6 (3)	0	0,5	5 (2)	1 (10)	0,2	6 (3)	0	1
AVC	3 (1,7)	3 (6)	0,1	4 (2)	2 (8)	0,1	5 (2)	1 (10)	0,2	5 (2)	1 (7)	0,3
Thromboembolique veineux	14 (8)	4 (8)	1	14 (7)	4 (17)	0,07	17 (8)	1 (10)	0,4	18 (8)	0	0,6
Antécédents familiaux	7 (4)	3 (6)	0,7	9 (4)	1 (4)	0,4	10 (4)	0	0,6	10 (5)	0	1
Dyslipidémie	31 (18)	19 (37)	0,007*	45 (22)	5 (22)	0,2	46 (21)	4 (44)	0,09	48 (23)	2 (15)	0,05
Tabac	65 (37)	16 (31)	0,4	75 (38)	6 (26)	0,2	77 (37)	4 (40)	0,2	76 (36)	5 (38)	1
Indice de masse corporelle			0,02*			0,9			0,5			0,9
Normal	61 (35)	15 (29)		68 (34)	8 (35)		74 (35)	2 (20)		72 (34)	4 (31)	
Surpoids	76 (44)	18 (35)		84 (42)	10 (43)		88 (41)	6 (60)		88 (42)	6 (46)	
Obésité	27 (15,6)	10 (19,5)		34 (17)	3 (13)		35 (16)	2 (20)		35 (16)	2 (15)	
Obésité morbide	7 (4)	8 (15,5)		13 (6)	2 (9)		15 (7)	0		14 (6,6)	1 (8)	

Les données sont exprimées en nombre (%) ou moyenne ±écart-type. Abréviations : ACR : Arrêt Cardio Respiratoire ; AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; ETEV : Évènement Thromboembolique Veineux ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC : Insuffisance Cardiaque ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; TRSV : Troubles du Rythme Supra-Ventriculaire.

Tableau 5 : Présentation échocardiographique pré-thérapeutique des patients selon qu'ils aient présenté ou non une IC, un TRSV, un ACR ou un ETEV au cours de l'induction

	Pas d'IC (n=173)	IC (n=51)	P	Pas de TRSV (n=201)	TRSV (n=23)	P	Pas d'ACR (n=214)	ACR (n=10)	P	Pas d'ETEV (n=211)	ETEV (n=13)	P
ETT initiale (n=210)												
FEVG (%)	66 ±9	66 ±9	0,8	66 ±9	67 ±11	0,7	66 ±9	67 ±9	0,6	66 ±9	66 ±9	0,99
DTD VG (mm)	64 ±28	69 ±32	0,3	66 ±29	65 ±29	0,9	64 ±28	83 ±40	0,06	64 ±28	87 ±46	0,2
DTS VG (mm)	32 ±9	34 ±8	0,3	33 ±9	34 ±6	0,7	33 ±9	36 ±8	0,3	32 ±8	42 ±10	0,02*
E/A	1,1 ±0,4	1 ±0,2	0,1	1,09 ±0,3	1 ±0,4	0,4	1,09 ±0,3	1,03 ±0,4	0,6	1,09 ±0,3	1,03 ±0,1	0,7
E/E'	7,5 ±2,4	8,4 ±3,3	0,2	7,6 ±2,7	8,2 ±2,4	0,5	7 ±2,6	9 ±3,1	0,2	7,7 ±2,7	7 ±2	0,5
ITVssAo (cm)	23 ±4	23 ±5	0,5	23 ±5	22 ±3	0,5	23 ±4	21 ±5	0,4	23 ±5	22 ±3	0,9
Débit cardiaque (L/min)	6,7 ±1,8	7,2 ±1,3	0,2	6,7 ±1,7	7,6 ±1,8	0,1	NR	NR		6,7 ±1,8	7 ±1,6	0,7
Volume OG (mL)	51 ±16	65 ±24	0,007*	54 ±19	61 ±26	0,2	54 ±20	62 ±10	0,4	54 ±20	62 ±14	0,3
TAPSE (mm)	24 ±5	23 ±4	0,1	24 ±5	25 ±5	0,4	24 ±5	24 ±7	0,8	24 ±5	26 ±6	0,3
Onde S (cm/s)	14,8 ±4	15,1 ±4	0,7	14,7 ±4	15,5 ±5	0,6	14,8 ±3,9	15,3 ±4,9	0,8	15 ±4	13 ±3	0,3
Vmax IT (cm/s)	238 ±57	259 ±30	0,06	239 ±53	281 ±26	0,04*	243 ±54	241 ±11	0,9	241 ±53	281 ±20	0,2
PAPS (mmHg)	27 ±8	32 ±14	0,1	28 ±10	33 ±10	0,2	29 ±10	27 ±2	0,3	29 ±10	32 ±6	0,5
VD dilaté	0	3 (7)	0,01*	2 (1)	1 (6)	0,3	2 (1)	1 (11)	0,1	2 (1)	1 (11)	0,1
Strain	-19 ±1,8	-18 ±1,8	0,3	NR	NR		NR	NR		NR	NR	
Épanchement péricardique	4 (3)	0	0,3	4 (2)	0	1	4 (2)	0	1	4 (2)	0	0,8
Valvulopathie significative	1 (0,6)	4 (7,8)	0,01*	5 (2,5)	0	1	5 (2)	0	1	5 (2)	0	1
CMH	3 (2,4)	3 (7)	0,2	6 (4)	0	0,4	6 (4)	0	0,7	6 (4)	0	0,7

Les données sont exprimées en nombre (%) ou moyenne ±écart-type. Abréviations : ACR : Arrêt Cardio Respiratoire ; CMH : Cardiomyopathie Hypertrophique ; DTD-VG : Diamètre Télédiastolique du Ventricule Gauche ; DTS-VG : Diamètre Télésystolique du Ventricule Gauche ; ETEV : Évènement Thromboembolique Veineux ; ETT : Échocardiographie Trans-Thoracique ; FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche ; IA : Insuffisance Aortique ; IC : Insuffisance Cardiaque ; IM : Insuffisance Mitrale ; ITVssAo : Intégrale Temps Vitesse sous-Aortique ; NR : Non réalisable ; OG : Oreillette Gauche ; PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique ; TAPSE : Excursion systolique de l'anneau tricuspide ; TRSV : Troubles du Rythme Supra-Ventriculaire ; VD : Ventricule Droit ; Vmax IT : Vitesse maximale du flux de l'Insuffisance Tricuspidienne.

Tableau 6 : Caractéristiques initiales de l'hémopathie selon que les patients aient ou non présenté une IC, un TRSV, un ACR ou un ETEV au cours de l'induction

	Pas d'IC (n=173)	IC (n=51)	P	Pas de TRSV (n=201)	TRSV (n=23)	P	Pas d'ACR (n=214)	ACR (n=10)	P	Pas d'ETEV (n=211)	ETEV (n=13)	P
Hémopathie			1			1			0,1			0,3
SMD/SMP	6 (3,5)	2 (4)		7 (3,5)	1 (4,5)		8 (3,7)	0		8 (4)	0	
LAM TR	16 (9,3)	5 (10)		19 (9,5)	2 (8,5)		18 (8,4)	3 (30)		19 (9)	2 (15)	
LAM secondaire	26 (15)	7 (14)		29 (14,5)	4 (17,5)		32 (15)	1 (10)		33 (15,5)	0	
LAM autres	125 (72,2)	37 (72)		146 (72,5)	16 (69,5)		156 (72,9)	6 (60)		151 (71,5)	11 (85)	
Caractéristiques initiales de la LAM												
Proliférative ou hyperleucocytaire	44 (26)	18 (35)	0,2	54 (27)	8 (34)	0,4	61 (28)	1 (10)	0,3	57 (27)	65(38)	0,3
CIVD	3 (2)	4 (8)	0,04*	7 (3)	0	0,5	7 (3)	0	0,7	6 (3)	1 (7)	0,3
Atteinte neurologique	4 (2)	1 (2)	1	3 (1,5)	2 (9)	0,07	5 (2)	0	0,8	5 (2)	0	1
Pronostic			0,02*			0,9			0,6			0,4
Favorable	54 (32)	11 (22)		58 (29)	7 (33,3)		62 (29)	3 (30)		63 (30,5)	2 (15)	
Intermédiaire	56 (33)	11 (22)		61 (31)	6 (28,7)		65 (30,4)	2 (20)		63 (30,5)	4 (31)	
Défavorable	59 (35)	28 (56)		79 (40)	8 (38)		82 (38,3)	5 (50)		80 (39)	7 (54)	
Prise en charge initiale												
Anthracycline	154 (89)	47 (92)	0,6	180 (89)	21 (91)	0,8	192 (90)	9 (90)	0,9	190 (90)	11 (85)	0,6
Gemtuzumab ozogamicine	19 (11)	4 (8)	0,6	20 (10)	3 (13)	0,2	22 (10)	1 (11)	1	21 (10)	2 (14)	0,6

Les données sont exprimées en nombre (%). Abréviations : ACR : Arrêt Cardio Respiratoire ; CIVD : Coagulopathie Intra-Vasculaire Disséminée ; ETEV : Evènement Thrombo-Embolique Veineux ; IC : Insuffisance Cardiaque ; SMD/SMP : Syndrome Myélodysplasique/Myéloprolifératif ; LAM-TR : LAM *Therapy Related* ; TRSV : Troubles du Rythme Supra-Ventriculaire.

NGS (Tableau 7) :

Parmi les mutations recherchées par le panel restreint, seule la mutation de *CEBPα* en C-terminal était significativement associée à la survenue d'une insuffisance cardiaque (0,6 vs. 7%, $p=0,03$). Aucune mutation du panel restreint n'était associée à la survenue d'un TRSV, d'un ACR, d'un ETEV ou d'une complication cardiovasculaire quelle qu'elle soit.

L'incidence d'une mutation de *TP53* était significativement plus importante pour les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque (7% vs. 22%, $p=0,02$) ou une complication cardiovasculaire (6% vs. 21%, $p=0,01$), comparé aux patients n'ayant pas présenté ces complications. Les patients ayant présenté un TRSV avaient une incidence plus importante de mutations de *KRAS* (5% vs. 23%, $p=0,04$) ou *PHF6* (2,6% vs. 23%, $p=0,01$). Le nombre de mutations était significativement moins important pour les patients ayant présenté un TRSV par rapport à ceux n'en ayant pas eu ($p=0,03$), mais ne différait pas pour les autres complications cardiovasculaires.

Les statuts mutationnels de *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* et *JAK2* n'étaient pas associés à la survenue de complications cardiovasculaires. Aucune mutation n'était significativement associée à la survenue d'un ACR ou d'un ETEV.

Tableau 7 : Impact du NGS sur les complications cardiovasculaires au cours de l'induction

	Pas d'IC (n=173)	IC (n=51)	p	Pas de TRSV (n=201)	TRSV (n=23)	p	Pas d'ACR (n=214)	ACR (n=10)	p	Pas d'ETEV (n=211)	ETEV (n=13)	p	Pas de CCV (n=149)	CCV (n=75)	p
Panel restreint															
<i>FLT3-ITD</i>	27 (16)	9 (19)	0,1	30 (16)	6 (30)	0,06	35 (17,5)	1 (11)	0,3	35 (18)	1 (8)	0,2	22 (15)	14 (20)	0,09
<i>FLT3-TKD</i>	8 (8)	3 (9)	0,2	7 (4)	0	0,5	7 (3)	0	0,7	7 (3,5)	0	0,6	6 (4)	1 (1)	0,2
<i>CEBPα N-term</i>	5 (3)	0	0,3	5 (3)	0	0,6	5 (2,6)	0	0,8	5 (2,7)	0	0,7	5 (4)	0	0,1
<i>CEBPα C-term</i>	1 (0,6)	3 (7)	0,03*	4 (2)	0	0,7	4 (2)	0	0,8	3 (1,6)	1 (9)	0,2	1 (0,7)	3 (4,7)	0,09
<i>NPM1</i>	50 (31)	10 (22)	0,06	55 (30)	5 (25)	0,2	58 (29)	2 (25)	0,3	58 (30)	2 (16)	0,2	43 (31)	17 (25)	0,09
<i>EVII</i>	18 (13)	4 (9)	0,2	20 (12)	2 (11)	0,3	19 (11)	3 (37)	0,05	21 (12)	1 (10)	0,4	14 (11)	8 (13)	0,2
<i>WT1</i> surexprimé	113 (75)	33 (77)	0,1	130 (74)	16 (89)	0,1	139 (75)	7 (87)	0,2	138 (76)	8 (66)	0,2	98 (75)	48 (76)	0,1
<i>IDH1</i>	13 (8,6)	4 (9)	0,2	15 (8)	2 (11)	0,3	17 (9)	0	0,5	17 (9)	0	0,3	13 (10)	4 (6)	0,1
<i>IDH2</i>	19 (12)	5 (11)	0,2	22 (12)	2 (11)	0,3	24 (13)	0	0,4	22 (12)	2 (16)	0,3	17 (13)	7 (11)	0,2
NGS complet (n=131)															
<i>ASXL1</i>	14 (14,5)	5 (16)	0,2	17 (15)	2 (15)	0,3	19 (15)	0	0,5	18 (15)	1 (12)	0,4	13 (15)	6 (14)	0,2
<i>DNMT3A</i>	23 (24)	10 (32)	0,1	29 (25)	4 (31)	0,2	31 (25)	2 (50)	0,2	31 (26)	2 (25)	0,3	20 (24)	13 (30)	0,1
<i>JAK2</i>	10 (10)	2 (6)	0,2	11 (9)	1 (7)	0,4	12 (9)	0	0,6	11 (9)	1 (12)	0,4	9 (10)	3 (7)	0,2
<i>NRAS</i>	23 (24)	7 (22)	0,2	26 (23)	4 (31)	0,2	28 (23)	2 (50)	0,2	28 (23)	2 (25)	0,3	19 (22)	11 (25)	0,1
<i>RUNX1</i>	18 (18)	6 (19)	0,2	23 (20)	1 (7)	0,2	24 (19)	0	0,4	22 (18)	2 (25)	0,3	17 (20)	7 (16)	0,1
<i>SRSF2</i>	15 (15)	4 (13)	0,2	18 (16)	1 (8)	0,3	19 (15)	0	0,5	19 (16)	0	0,2	14 (16)	5 (11)	0,2
<i>TET2</i>	25 (26)	6 (19)	0,1	28 (24)	3 (23)	0,2	31 (25)	0	0,3	29 (24)	2 (25)	0,3	22 (26)	9 (21)	0,1
<i>TP53</i>	7 (7)	7 (22)	0,02*			ns	12 (10)	2 (50)	0,06	12 (10)	2 (25)	0,1	5 (6)	9 (21)	0,01*
<i>KRAS</i>			ns	6 (5)	3 (23)	0,04*							5 (6)	4 (9)	0,2
<i>PHF6</i>			ns	3 (2,6)	3 (23)	0,01*	6 (5)	0	0,8	6 (5)	0	0,6	3 (4)	3 (7)	0,2
Autres mutations			ns			ns			ns			ns			ns
Nombre de mutations au NGS	2,8 ±1,7	2,7 ±2	0,7	2,8 ±1,8	1,8 ±2	0,03*	2,8 ±1,8	1,5 ±1	0,1	2,8 ±1,8	3 ±1,7	0,7	2,8 ±1,7	2,7 ±1,9	0,6

Les données sont exprimées en nombre (%) ou moyenne \pm écart-type. Abréviations : ACR : Arrêt Cardio Respiratoire ; CCV : Complication cardiovasculaire ; ETEV : Évènement Thromboembolique Veineux ; IC : Insuffisance Cardiaque ; NGS : Next Generation Sequencing ; TRSV : Troubles du Rythme Supra-Ventriculaire.

C. Analyses en risque compétitif

Insuffisance cardiaque (Tableau 8) :

En analyse univariée, l'âge (HR (IC 95%) : 1,04 (1,01-1,07), $p=0,009$), l'antécédent d'HTA (2,37 (1,37-4,09), $p=0,002$), le pronostic de la pathologie hématologique (1,51 (1,04-2,21), $p=0,03$), la CIVD au diagnostic (3,36 (1,3-8,7), $p=0,01$) et le statut mutationnel de *TP53* (2,57 (1,19-5,54), $p=0,01$) étaient associés à la survenue d'une insuffisance cardiaque au cours de l'induction.

En analyse multivariée, l'antécédent d'HTA (2,55 (1,21-5,38), $p=0,01$), la CIVD (6,31 (3,3-12,06), $p<0,0001$) et le statut mutationnel de *TP53* (2,27 (1,1-4,7), $p=0,02$) restaient associés à sa survenue. Seules 3 variables ont été testées en multivarié du fait de l'effectif des évènements.

Tableau 8 : Analyses en risque compétitif des facteurs associés à la survenue d'une insuffisance cardiaque au cours de l'induction.

	Univarié		Multivarié	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age (années)	1,04 (1,01-1,07)	0,009*		
Antécédent d'HTA	2,37 (1,37-4,09)	0,002*	2,55 (1,21-5,38)	0,01*
Pronostic	1,51 (1,04-2,21)	0,03*		
CIVD	3,36 (1,3-8,7)	0,01*	6,31 (3,3-12,06)	<0,0001*
Mutation de <i>TP53</i>	2,57 (1,19-5,54)	0,01*	2,27 (1,1-4,7)	0,02*

Le risque compétitif a été étudié selon un modèle de Cox à risque proportionnel, cause spécifique. Abréviations : CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée ; HTA : Hypertension Artérielle ; *TP53* : *Tumor Protein 53*.

Complications cardiovasculaires (Tableau 9) :

En analyse univariée, seuls l'antécédent d'HTA (1,9 (1,21-3,02), $p=0,005$) et le statut mutationnel de *TP53* (2,67 (1,36-5,26), $p=0,004$) étaient associés à la survenue d'une complication cardiovasculaire quelle qu'elle soit, au cours de l'induction. L'âge, le pronostic de la pathologie hématologique, la CIVD au diagnostic et le statut mutationnel de *DNMT3A* et *TET2* n'étaient pas associés à sa survenue.

En analyse multivariée, la CIVD (4,3 (2,56-7,23), $p<0,0001$) et le statut mutationnel de *TP53* (2,5 (1,32-4,7), $p=0,005$) étaient associés à sa survenue, tandis que l'antécédent de l'HTA ne l'était plus ($p=0,07$). Seules 3 variables ont été testées en multivarié du fait de l'effectif des évènements.

Tableau 9 : Analyses en risque compétitif des facteurs associés à la survenue d'une complication cardiovasculaire au cours de l'induction

	Univarié		Multivarié	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Age (années)	1,02 (0,99-1,04)	0,06		
Antécédent d'HTA	1,9 (1,21-3,02)	0,005*	1,77 (0,9-3,31)	0,07
Pronostic	1,25 (0,93-1,7)	0,14		
CIVD	2,02 (0,8-5,04)	0,13	4,3 (2,56-7,23)	<0,0001*
Mutation de <i>DNMT3A</i>	1,44 (0,74-2,77)	0,28		
Mutation de <i>TET2</i>	0,7 (0,33-1,46)	0,33		
Mutation de <i>TP53</i>	2,67 (1,36-5,26)	0,004*	2,5 (1,32-4,7)	0,005*

Le risque compétitif a été étudié selon un modèle de Cox à risque proportionnel, cause spécifique. Abréviations ; CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée ; *DNMT3A* : *DNA Methyl Transferase A3* ; HTA : Hypertension Artérielle ; *TET2* : *Ten-Eleven Translocation 2* ; *TP53* : *Tumor Protein 53*.

Incidence cumulée selon le statut mutationnel de TP53

Le modèle compétitif de Fine et Gray a été utilisé pour représenter l'incidence cumulée de survenue d'une insuffisance cardiaque (**Figure 4A**) ou d'une complication cardiovasculaire quelle qu'elle soit (**Figure 4B**) selon le statut muté ou sauvage de *TP53* de la LAM au diagnostic.

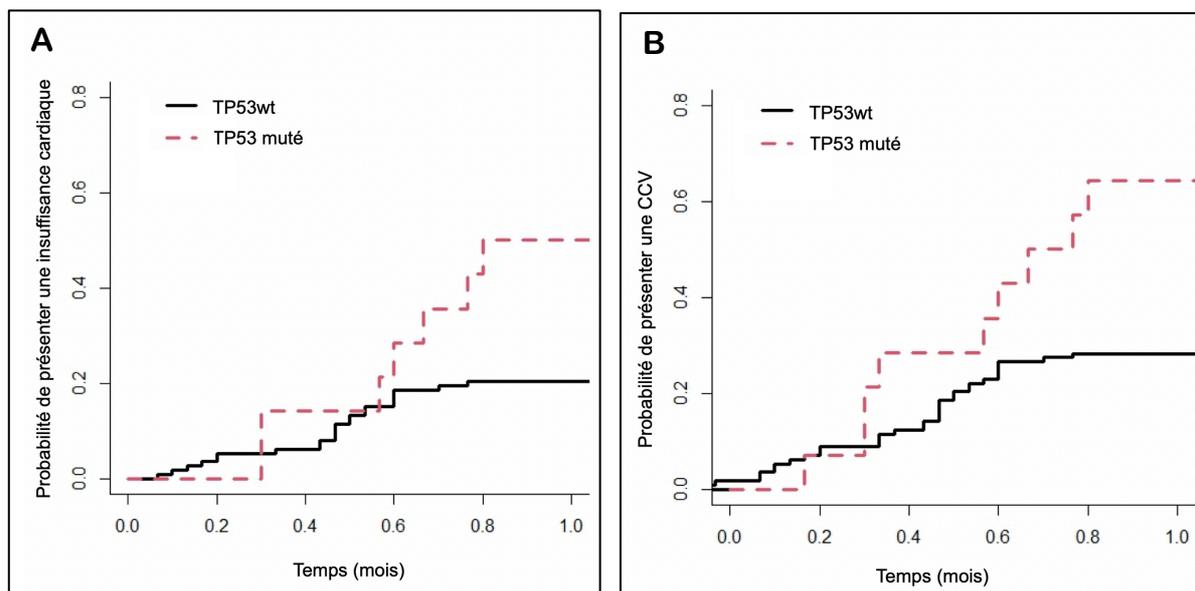


Figure 4 : Probabilité de survenue (A) d'une insuffisance cardiaque ou (B) d'une complication cardiovasculaire selon que le patient ait une LAM mutée ou non pour TP53.

Le risque compétitif a été étudié selon le modèle de Fine et Gray. Abréviations : CCV : Complication Cardiovasculaire ; *TP53* : *Tumor Protein 53* ; wt : sauvage (*wild-type*).

III. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES AU COURS DES CONSOLIDATIONS

L'induction a été couronnée d'une CR pour 151 patients et 138 d'entre eux ont reçu par la suite une ou plusieurs cures de consolidation. Parmi les patients ayant bénéficié d'une consolidation, 38 avaient présenté une complication cardiovasculaire à l'induction. La réponse des patients à l'induction et la suite de leur prise en charge sont représentées **Figure 5**.

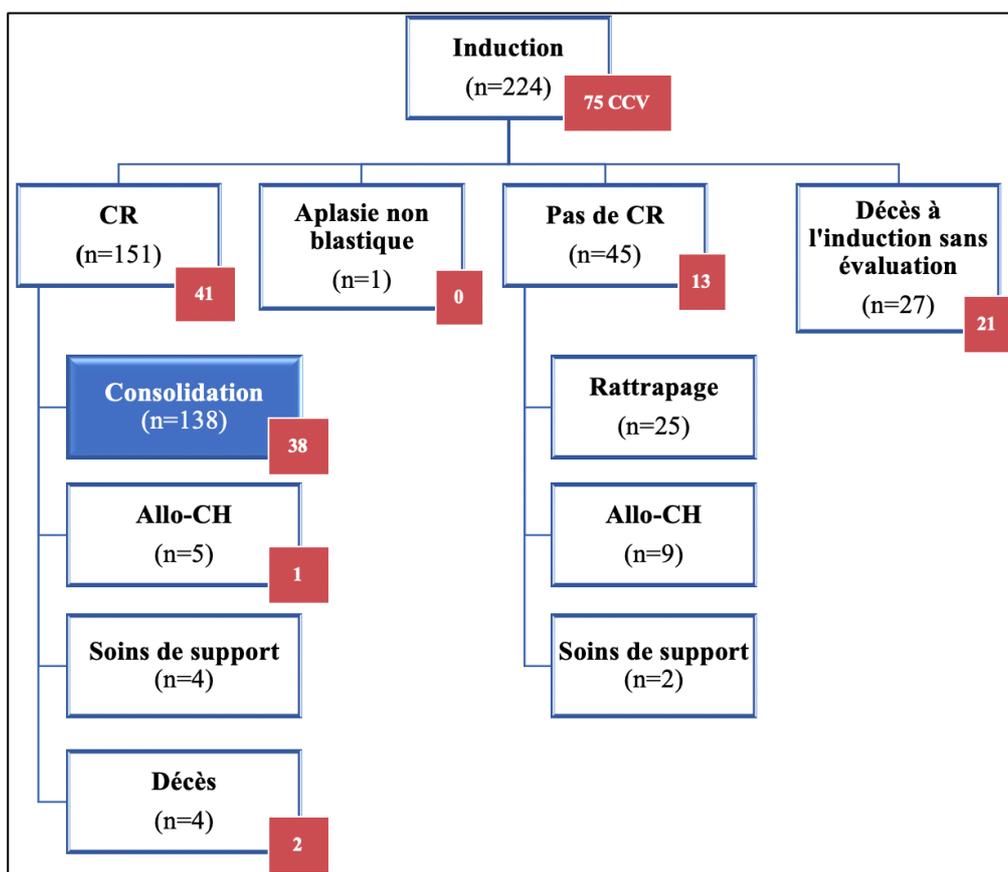


Figure 5 : Prise en charge et devenir des patients.

En rouge : le nombre de patients ayant présenté une complication cardiovasculaire à l'induction. Abréviations : Allo-CH : allogreffe de cellules hématopoïétiques ; CCV : Complication cardiovasculaire ; CR : *Complete Response*.

Au cours de la consolidation, 13 patients (9,4%) ont présenté des complications cardiovasculaires. Les plus fréquentes étaient l'OAP (30% des événements), l'ETEV (30%) et l'insuffisance cardiaque (23%). Deux patients ont présenté un choc cardiogénique et 1 seul patient a présenté une myocardite. Les événements étaient de grade 3 ou 4 pour un peu plus de 60% d'entre-eux (**Tableau 10**).

La survenue de complications cardiovasculaires au cours de la consolidation n'était pas associée à l'antécédent de complications cardiovasculaires lors de l'induction (62% vs. 38,5%).

Tableau 10 : Complications cardiovasculaires au cours des consolidations

Complications cardiovasculaires (n=13)	
Détail des complications, n (%)	
Insuffisance cardiaque	3 (23)
Cedème aigu pulmonaire	4 (30,7)
Trouble du rythme supra-ventriculaire	2 (15,4)
Tachycardie ventriculaire	0
Évènement coronarien	0
Choc cardiogénique	2 (15,4)
ACR non hypoxique	0
Myocardite	1 (7,7)
Valvulopathie	0
Endocardite infectieuse	0
AVC	0
Thrombose artérielle	0
ETEV	4 (30,7)
Nombre de complications, médiane	1
Grades CTCAE, n (%)	
Grade 1	0
Grade 2	4 (30,7)
Grade 3	7 (53,8)
Grade 4	1 (7,7)
Antécédent de complication à l'induction, n (%)	5 (38,5)
Grade 2	1
Grade 3	2
Grade 4	1
Décès pendant la consolidation, n	0

Les données sont exprimées en nombre (%). Abréviations : ACR : Arrêt Cardiorespiratoire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ; ETEV : Évènement Thromboembolique Veineux.

DISCUSSION

Ce travail mené sur une cohorte monocentrique de 224 patients atteints de LAM est le premier à notre connaissance à s'intéresser à la survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires au cours de la période de l'induction. Ces évènements étaient fréquents et graves : ils concernaient 33% des patients et plus de 85% d'entre eux étaient de grade ≥ 3 .

Les complications cardiovasculaires au cours de l'induction étaient majoritairement concomitantes à un sepsis (65% d'entre-elles), ce dernier étant également classiquement pourvoyeur de dysfonctions myocardiques et troubles du rythme (61,62). Il est difficile d'étudier le lien de causalité des évènements cardiovasculaires dans la mortalité à l'induction du fait de nombreux facteurs de confusion chez ces patients (aplasie, sepsis, insuffisance rénale aigüe, syndrome de lyse, ...), mais 74% des patients décédés à l'induction avaient présenté une complication cardiovasculaire au préalable. Or, comme nous l'avons dit précédemment, les LAM sont des maladies graves et la réalisation d'une induction reste à ce jour la meilleure option thérapeutique pour obtenir une CR prolongée. La réduction des doses de chimiothérapie en vue de diminuer la toxicité est à proscrire, car à l'origine d'une majoration du risque de rechute de l'hémopathie. Il est donc primordial d'identifier précocement les patients à risque de complications cardiovasculaires pour établir des stratégies de prévention primaire ou secondaire.

La cardio-oncologie est une discipline en plein essor, rendue nécessaire par la spécificité de prise en charge des patients d'onco-hématologie, l'augmentation de la prévalence des cancers et du nombre de patients dits « longs survivants ». Une prise en charge multidisciplinaire vise à minimiser la toxicité cardiovasculaire et limiter les réductions ou arrêts de traitements à visée oncologique (63). Peu d'études se sont intéressées à la toxicité cardiovasculaire du traitement intensif dans le cadre des LAM chez l'adulte. Le taux de cardiopathies imputables aux anthracyclines est plus important dans les LAM que dans les autres pathologies oncologiques à taux identiques d'anthracyclines reçus, et pourrait être en partie expliqué par l'administration rapprochée des anthracyclines sur 3 jours durant l'induction (51). De manière surprenante, l'utilisation d'anthracyclines dans ce travail n'était pas associée à la survenue d'insuffisance cardiaque, d'ACR, de TRSV ou d'ETEV au cours de l'induction. Les 23 patients qui n'ont pas eu d'anthracyclines ont reçu du GO, connu principalement pour augmenter le risque de développer une maladie veino-occlusive lorsque le patient bénéficie d'une allo-CH (41). Les analyses de *safety* du GO, seul ou en association au 3+7, ne rapportaient pas de toxicité cardiovasculaire ou de majoration de la toxicité cardiovasculaire en comparaison

au 3+7 seul (64,65). Il faudra attendre celles du protocole ALFA-1401 comparant le 3+7 avec anthracyclines à l'association cytarabine et GO pour confirmer ou infirmer l'absence de différence observée.

Les antécédents de cardiopathies et de facteurs de risque cardiovasculaire sont décrits dans la littérature comme des facteurs de susceptibilité aux complications cardiovasculaires des traitements oncologiques (66). Récemment un score prédictif d'EDEV lors de la prise en charge des LAM a été développé par *Mitrovic et al.* : le sexe masculin, l'antécédent de MDEV et un score OMS élevé étaient associés à la survenue de tels événements (67). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre ces facteurs et la survenue d'EDEV, mais la période d'intérêt de leur étude (avant traitement, pendant l'induction, la consolidation et/ou l'allo-CH) et l'incidence des événements étaient plus importantes. Dans notre travail les antécédents d'HTA, d'obésité et dyslipidémie étaient significativement associés à la survenue d'insuffisance cardiaque durant l'induction et celui de cardiopathie dilatée à la survenue de troubles du rythme supra-ventriculaire. Un meilleur contrôle de ces facteurs de risque paraît essentiel pour prévenir la survenue des complications observées. Une étude canadienne d'enquête des pratiques a montré que les traitements à visée cardiologique sont souvent suspendus voire arrêtés par les hématologues avant ou au cours de l'induction des LAM, majoritairement du fait du risque d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses (notamment les statines, antiagrégants plaquettaires, IEC et ARA II) (68). Or, l'utilisation de ces traitements pourrait prévenir la survenue de cardiomyopathies ou insuffisances cardiaques, notamment lors de l'utilisation d'anthracyclines (54,69). Les sociétés savantes de cardiologie et d'oncologie recommandent ainsi l'optimisation du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires identifiés à la prise en charge oncologique, nécessitant une collaboration étroite entre les praticiens de ces deux spécialités (48,53,66).

L'évaluation paraclinique pré-thérapeutique des patients éligibles à un traitement intensif comporte un ECG et une estimation de la FEVG (29). Il est intéressant de noter que dans ce travail ni les anomalies à l'ECG initial, ni la FEVG n'étaient associées à la survenue d'événements cardiovasculaires. L'évaluation de la FEVG se fait par ETT au CHU Amiens-Picardie et dans la plupart des centres français, du fait de sa disponibilité permettant de démarrer la chimiothérapie d'induction rapidement. En outre, cet examen permet d'apporter de nombreuses autres informations sur la fonction cardiaque et hémodynamique du patient (70). Les anomalies échocardiographiques associées à la survenue d'une insuffisance cardiaque étaient le volume de l'OG, la dilatation du VD et l'existence d'une valvulopathie significative. Le volume de l'OG et la dilatation du VD sont sensibles à la surcharge et peuvent être ici les témoins d'une pathologie cardiaque sous-jacente ou les premiers marqueurs modifiés dans le

cadre d'une insuffisance cardiaque, l'ETT pré-thérapeutique étant souvent réalisée dans un contexte d'hyperhydratation initiale. La Vmax IT à l'ETT initiale était significativement plus élevée pour les patients ayant développé par la suite un TRSV. Aucune valeur mesurée à l'ETT pré-thérapeutique n'était associée à la survenue d'un ACR, peut-être du fait d'un manque de puissance (10 évènements retrouvés), ou de probables facteurs confondants : l'étiologie de l'ACR était rarement renseignée et un état septique était concomitant dans 90% des cas.

Un nombre croissant de travaux s'accordent sur la possible utilisation de biomarqueurs comme la troponine, la surveillance de la fonction diastolique du ventricule gauche ou du strain dans le but de détecter une complication au stade infra-clinique (48,71,72). Nous n'avons pas analysé ces variables et leur évolution dans ce travail. Le strain n'a été réalisé que pour 12 patients (5%) à l'ETT pré-thérapeutique et sa valeur initiale n'était pas associée à la survenue de complications cardiovasculaires. Il n'y a pas de recommandation quant à la réalisation d'ETT de contrôle lors de l'induction et des consolidations et elle sera la plupart du temps réalisée lors de l'évaluation avant allo-CH lorsque les patients sont éligibles.

L'hémopathie peut être responsable d'une partie des complications cardiovasculaires. Ainsi l'existence d'une CIVD au diagnostic et le statut défavorable de l'hémopathie étaient significativement associés à la survenue d'une insuffisance cardiaque. Le sepsis est un possible facteur de confusion, étant la première cause de CIVD dans la littérature et également pourvoyeur de complications cardiovasculaires (73). L'activation disséminée de la coagulation lors de la CIVD peut être responsable de défaillances d'organes et notamment cardiaque ou vasculaire. L'association significative et indépendante entre CIVD et insuffisance cardiaque et évènements cardiovasculaires observée pourrait également être imputable au traitement de cette coagulopathie acquise qui peut nécessiter la perfusion de grandes quantités de plasma frais, responsable de surcharge vasculaire.

Les données de génétique et biologie moléculaire prennent une place de plus en plus importante dans les stratégies de prise en charge des LAM, comme le soulignent les classifications OMS et ELN mises à jour très récemment (2,25). Le terme global de LAM englobe ainsi des maladies qui sont, sur le plan biologique, très hétérogènes. Les analyses de NGS sont un outil pronostique et théranostique en constant développement (29,42). Elles ne sont cependant pas réalisées systématiquement à ce jour, et le panel complet a été retrouvé pour 58% de nos patients. Parmi ces patients, 92% présentaient au moins une mutation, ce qui est légèrement inférieur aux données de la littérature (>95%) (22). Certaines mutations étaient surreprésentées par rapport à ce qui a été décrit auparavant par *DiNardo et al.*, notamment celles de *NRAS* et *RUNXI*, cette dernière classant la LAM dans le groupe des pronostics défavorables

(21,29). Ces différences peuvent être dues à une particularité amiénoise, du fait du caractère monocentrique de ce travail.

Les autres implications des mutations récurrentes des hémopathies myéloïdes font l'objet d'une curiosité scientifique croissante. Comme nous l'avons dit précédemment, l'hématopoïèse clonale impliquant les gènes *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A* et *JAK2* est associée à des pathologies cardiovasculaires dans la littérature et on pourrait s'attendre à ce que leur mutation ait un impact lors de la prise en charge des LAM. Dans notre travail une mutation de ces gènes était retrouvée respectivement chez 23%, 14%, 25% et 9% des patients, et aucune n'était associée à la survenue de complications cardiovasculaires durant l'induction.

A contrario, la présence d'une mutation de *TP53* était associée significativement à la survenue d'une insuffisance cardiaque ou de complications cardiovasculaires, en analyses uni- et multivariées. Il existait par ailleurs une tendance à une aplasie plus longue pour les patients *TP53*-mutés ($p=0,06$; données non présentées) avec un risque infectieux par conséquent majoré. Il serait intéressant d'introduire les complications infectieuses dans une analyse du risque compétitif de complications cardiovasculaires. *TP53* est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans de nombreux types de cancers, et dont la mutation serait précoce au cours du processus de leucémogénèse. La protéine P53 régule entre autres, la réparation des dommages de l'ADN, le cycle cellulaire et l'apoptose (74). Les LAM *TP53*-mutées sont classiquement chimio-résistantes et de mauvais pronostic et la nouvelle classification de l'ELN les individualise clairement (25,29,75). De nombreux travaux se sont intéressés par le passé à diminuer la surface infarctée après un événement coronarien en ciblant l'apoptose (et notamment la voie p53) (76). Plus récemment le rôle de l'hématopoïèse clonale impliquant *TP53* dans la survenue de pathologies cardiovasculaires interroge, et il a été mis en évidence une augmentation de la vitesse de formation des plaques d'athérosclérose et une instabilité de ces plaques, lorsque les macrophages étaient *TP53-Knock Out* (77). Une étude pré-clinique modélisant une hématopoïèse clonale avec mutation de *TP53* chez la souris montrait une augmentation de l'incidence de la cardiotoxicité de la doxorubicine, médiée par l'infiltration du tissu cardiaque par des polynucléaires neutrophiles mutés (78). Ces résultats suggèrent une participation de l'hématopoïèse clonale, et notamment des mutations du gène *TP53*, à la toxicité cardiovasculaire des traitements, qu'il conviendra de confirmer par d'autres travaux.

Le statut mutationnel de *CEBP α* était également significativement associé à la survenue d'une insuffisance cardiaque. Ce gène code pour un facteur de transcription essentiel dans le développement des polynucléaires neutrophiles. Il existe deux types de mutations : en N- et en C-terminal entraînant respectivement une perte d'un domaine régulateur de transactivation de la protéine ou des défauts d'accrochage à l'ADN cible et d'homo- ou hétérodimérisation (79).

Une mutation bi-allélique de *CEBPα* classera la LAM dans le groupe de bon pronostic (29). La littérature rapporte une fréquence de mutation de *CEBPα* dans les LAM de 10 à 20%, dont 50% de mutation bi-allélique (21). Elle n'était présente dans notre travail que pour 4% des patients, et aucune mutation bi-allélique n'était retrouvée. *Johnson et al.* ont observé une association significative entre le statut mutationnel de *CEBPα* et la survenue d'évènements cardiaques lors du traitement des LAM par la combinaison Venetoclax avec des agents hypométhylants (80). Aucune autre étude n'a, à notre connaissance, rapporté d'association entre maladie cardiovasculaire et une hémopathie clonale impliquant ce gène. Il conviendra donc d'interpréter prudemment ces résultats qui devront être confirmés par d'autres travaux. Enfin les patients présentant une mutation des gènes *KRAS* ou *PHF6* présentaient significativement plus de TRSV lors de l'induction. Les gènes de la famille *RAS* sont ubiquitaires et sont des proto-oncogènes mutés dans de nombreux types de cancer. Ils ont un rôle essentiel dans la différenciation et la survie cellulaire. Une mutation somatique des gènes de la famille *RAS* dans les cardiomyocytes peut être responsable de leur prolifération, aboutissant à une hypertrophie myocardique, une insuffisance cardiaque voire une fibrillation atriale (81). Cependant l'impact d'une hémopathie clonale impliquant les gènes de la famille *RAS* sur la survenue d'une pathologie cardiovasculaire n'a à ce jour jamais été étudié. Les différentes associations observées sont en faveur d'une véritable conséquence clinique de l'hétérogénéité biologique des LAM. Il existe probablement plusieurs types de LAM et le traitement unique par 3+7 ne semble pas adapté à tous. Le développement des thérapeutiques ciblées offre un espoir considérable, et l'avenir se dirige probablement vers une prise en charge personnalisée de nos patients.

Ce travail présente certaines limites. La première est due à son caractère rétrospectif avec intrinsèquement quelques données manquantes. La deuxième est issue de la multiplicité des analyses statistiques réalisées avec de nombreuses variables explicatives testées, notamment en biologie moléculaire, pouvant être à l'origine de résultats faussement positifs. La force de ce travail réside dans son originalité et dans l'effectif important de patients inclus. L'association de certains facteurs, et notamment de la mutation de *TP53*, à la survenue de complications cardiovasculaires méritera d'être confirmée à l'avenir. Il serait notamment intéressant de voir si les traitements ciblant la protéine P53 ont un effet bénéfique sur la survenue de ces évènements.

CONCLUSION

Ce travail est le premier à notre connaissance à décrire les complications cardiovasculaires au cours de l'induction des LAM : elles concernaient un tiers des patients et étaient graves. La création de filières de cardio-oncologie apparaît nécessaire et essentielle à la bonne prise en charge de ces patients.

A l'ère de l'essor d'une médecine personnalisée, la mise en évidence de facteurs associés à la survenue de ces complications est essentielle pour déployer des stratégies de prévention. Certains facteurs de risque étaient attendus et associés à la survenue d'insuffisances cardiaques, tels que l'âge, l'antécédent d'HTA ou l'obésité. On aurait pu s'attendre à observer une association entre le statut mutationnel de *TET2* et *DNMT3A* avec la survenue de complications cardiovasculaires, mais seul celui de *TP53* l'était, et méritera d'être étudié à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Forsberg LA, Gisselsson D, Dumanski JP. Mosaicism in health and disease - clones picking up speed. *Nat Rev Genet.* févr 2017;18(2):128-42.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* juill 2022;36(7):1703-19.
3. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2 juill 2015;126(1):9-16.
4. Cook EK, Izukawa T, Young S, Rosen G, Jamali M, Zhang L, et al. Comorbid and inflammatory characteristics of genetic subtypes of clonal hematopoiesis. *Blood Adv.* 27 août 2019;3(16):2482-6.
5. DeZern AE, Malcovati L, Ebert BL. CHIP, CCUS, and Other Acronyms: Definition, Implications, and Impact on Practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* janv 2019;39:400-10.
6. Leisch M, Jansko B, Zaborsky N, Greil R, Pleyer L. Next Generation Sequencing in AML-On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and/or Modulation? *Cancers (Basel).* 21 févr 2019;11(2):E252.
7. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 25 déc 2014;371(26):2488-98.
8. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):111-21.
9. Florez MA, Tran BT, Wathan TK, DeGregori J, Pietras EM, King KY. Clonal hematopoiesis: Mutation-specific adaptation to environmental change. *Cell Stem Cell.* 2 juin 2022;29(6):882-904.
10. Ferrone CK, Blydt-Hansen M, Rauh MJ. Age-Associated TET2 Mutations: Common Drivers of Myeloid Dysfunction, Cancer and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 17 janv 2020;21(2):E626.
11. Sano S, Oshima K, Wang Y, MacLauchlan S, Katanasaka Y, Sano M, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol.* 27 févr 2018;71(8):875-86.
12. Austin SK, Lambert JR. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol.* nov 2008;143(3):307-20.
13. Kar SP, Quiros PM, Gu M, Jiang T, Mitchell J, Langdon R, et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* août 2022;54(8):1155-66.
14. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 30 juill 2009;114(5):937-51.
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* août 1976;33(4):451-8.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.
17. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la->

mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-
etude-a-pa

18. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. *BMJ*. 6 oct 2021;375:n2026.
19. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 1 nov 2006;107(9):2099-107.
20. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1 mai 2008;358(18):1909-18.
21. DiNardo C, Lachowicz C. Acute Myeloid Leukemia: from Mutation Profiling to Treatment Decisions. *Curr Hematol Malig Rep*. oct 2019;14(5):386-94.
22. DiNardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2 déc 2016;2016(1):348-55.
23. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 21 nov 2013;122(22):3616-27; quiz 3699.
24. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 9 juin 2016;374(23):2209-21.
25. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 7 juill 2022;blood.2022016867.
26. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. « Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update ». *Blood Cancer J*. 1 juill 2016;6(7):e441.
27. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. mars 2015;29(3):548-55.
28. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 17 sept 2015;373(12):1136-52.
29. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.
30. Ngai LL, Kelder A, Janssen JJWM, Ossenkoppele GJ, Cloos J. MRD Tailored Therapy in AML: What We Have Learned So Far. *Front Oncol*. 2020;10:603636.
31. Lichtman MA. A historical perspective on the development of the cytarabine (7days) and daunorubicin (3days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells Mol Dis*. févr 2013;50(2):119-30.
32. Baer MR, George SL, Dodge RK, O'Loughlin KL, Minderman H, Caligiuri MA, et al. Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood*. 15 août 2002;100(4):1224-32.
33. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 1 sept 2001;98(5):1302-11.
34. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, Head D, O'Donnell MR, Luthardt FW, et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1 déc 2002;100(12):3869-76.
35. Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 15 janv 2004;103(2):479-85.

36. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 20 déc 2012;30(36):4515-23.
37. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. nov 2018;53(11):1401-15.
38. Wattad M, Weber D, Döhner K, Krauter J, Gaidzik VI, Paschka P, et al. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia*. juin 2017;31(6):1306-13.
39. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2012;9(10):579-90.
40. Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood*. 29 juin 2017;129(26):3403-6.
41. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. janv 2019;104(1):113-9.
42. Chen KTJ, Gilibert-Oriol R, Bally MB, Leung AWY. Recent Treatment Advances and the Role of Nanotechnology, Combination Products, and Immunotherapy in Changing the Therapeutic Landscape of Acute Myeloid Leukemia. *Pharm Res*. 24 juin 2019;36(9):125.
43. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 10 sept 2018;36(26):2684-92.
44. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 3 janv 2019;133(1):7-17.
45. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 30 avr 2009;113(18):4179-87.
46. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 23 mai 2013;121(21):4287-94.
47. Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat acute myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. *Blood*. 28 juill 2016;128(4):488-96.
48. Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, Belenkov Y, Bergler-Klein J, de Boer RA, et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the « Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019 ». *ESC Heart Fail*. déc 2019;6(6):1140-8.
49. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. sept 2014;89(9):1287-306.
50. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 14 nov 2017;70(20):2536-51.
51. Neuendorff NR, Loh KP, Mims AS, Christofyllakis K, Soo WK, Bölükbaşı B, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: a Young SIOG review paper. *Blood Adv*. 25 févr 2020;4(4):762-75.
52. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol*. 30 sept 2013;168(2):680-7.
53. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi

- M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21 sept 2016;37(36):2768-801.
54. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2 juin 2015;131(22):1981-8.
 55. Mort MK, Sen JM, Morris AL, DeGregory KA, McLoughlin EM, Mort JF, et al. Evaluation of cardiomyopathy in acute myeloid leukemia patients treated with anthracyclines. *J Oncol Pharm Pract*. avr 2020;26(3):680-7.
 56. Reykdal S, Sham R, Kouides P. Cytarabine-induced pericarditis: a case report and review of the literature of the cardio-pulmonary complications of cytarabine therapy. *Leuk Res*. févr 1995;19(2):141-4.
 57. Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;240-6.
 58. Nuthulaganti SR, Kandah F, Valentin ME, Gutierrez M. Blasting Into Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. nov 2021;13(11):e19589.
 59. Greguska C. Managing tumor lysis syndrome. *JAAPA*. 1 janv 2021;34(1):10-3.
 60. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
 61. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 6 mai 2020;22(5):35.
 62. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. déc 2018;154(6):1424-34.
 63. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 7 juin 2019;40(22):1756-63.
 64. Sievers EL. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukaemia in first relapse. *Expert Opin Biol Ther*. sept 2001;1(5):893-901.
 65. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 21 avr 2012;379(9825):1508-16.
 66. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. févr 2020;31(2):171-90.
 67. Mitrovic M, Virijević M, Pantic N, et al. Predictive model for vein thromboembolic events development in patients with acute myeloid leukemia. Abstract P1692. Presented at the European Hematology Association (EHA) 2022 Congress, June 10, 2022; Vienna, Austria.
 68. Durand M, Lacaria K, Sidsworth M, Davis MK, Sanford D. Management of cardiovascular health in acute leukemia: a national survey. *Leuk Lymphoma*. déc 2019;60(12):2982-92.
 69. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 5 déc 2006;114(23):2474-81.
 70. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. sept 2014;27(9):911-39.
 71. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. juill 1989;118(1):92-8.

72. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M, Sandri MT, Cipolla CM. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* mars 2017;17(3):245-56.
73. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2 juin 2016;2:16037.
74. Sano S, Wang Y, Walsh K. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Cardiovascular Disease. *Circ J.* 25 déc 2018;83(1):2-11.
75. Welch JS. Patterns of mutations in TP53 mutated AML. *Best Pract Res Clin Haematol.* déc 2018;31(4):379-83.
76. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, Ikeuchi M, Kubota T, Sunagawa K, et al. Targeted deletion of p53 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res.* 1 juin 2006;70(3):457-65.
77. Merched AJ, Williams E, Chan L. Macrophage-specific p53 expression plays a crucial role in atherosclerosis development and plaque remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 sept 2003;23(9):1608-14.
78. Sano S, Wang Y, Ogawa H, Horitani K, Sano M, Polizio AH, et al. TP53-mediated therapy-related clonal hematopoiesis contributes to doxorubicin-induced cardiomyopathy by augmenting a neutrophil-mediated cytotoxic response. *JCI Insight.* 8 juill 2021;6(13):146076.
79. Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, Sanders MA, Erpelinck CAJ, Wouters BJ, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood.* 24 févr 2011;117(8):2469-75.
80. Johnson IM, Bezerra ED, Farrukh F, McCullough K, Al-Kali A, Alkhateeb HB, et al. Cardiac Events in Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax Combined with Hypomethylating Agents. *Blood Adv.* 31 mars 2022;bloodadvances.2022007333.
81. Ramos-Kuri M, Meka SH, Salamanca-Buentello F, Hajjar RJ, Lipskaia L, Chemaly ER. Molecules linked to Ras signaling as therapeutic targets in cardiac pathologies. *Biol Res.* 3 août 2021;54(1):23.

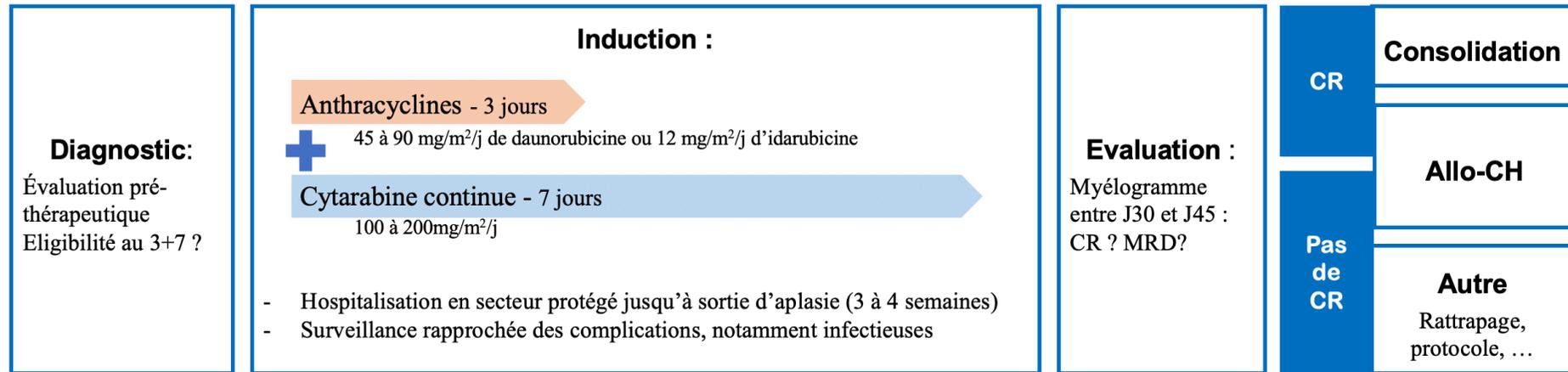
ANNEXES

Annexe A : Classification pronostique de l'ELN 2017

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood.* 26 janv 2017;129(4):424-47.

Risque	Anomalie cytogénétique
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> Mutation de <i>NPM1</i> sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec ratio <i>FLT3-ITD</i> faible Mutation biallélique de <i>CEBPα</i>
Intermédiaire	Mutation de <i>NPM1</i> avec ratio <i>FLT3-ITD</i> élevé <i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec ratio <i>FLT3-ITD</i> faible (sans anomalie génétique défavorable associée) t(9;11)(p21.3;q23.3) ; <i>MLLT3-KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques non classées en favorable ou défavorable
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1) ; <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3) ; <i>KMT2A</i> réarrangé t(9;22)(q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM (EVII)</i> -5 ou del(5q) ; -7 ; -17/anomalie 17p Caryotype complexe ou monosomal <i>NPM1</i> sauvage et ratio <i>FLT3-ITD</i> élevé Mutation de <i>RUNX1, ASXL1</i> ou <i>TP53</i>

Annexe B : Schéma thérapeutique intensif classique



Abréviations : Allo-CH : Allogreffe de cellules hématopoïétiques ; CR : *Complete Response* ; MRD : *Minimal Residual Disease*.

Annexe C : Principales chimiothérapies aux toxicités cardiovasculaires

Herrmann J. et al; Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. sept 2014;89(9):1287-306.

Chimiothérapie	Type de toxicité cardiovasculaire	Incidence
Anthracyclines		
Doxorubicine	Myo-péricardites, arythmies, anomalies ECG	3-26%
Epirubicine	Arythmies, anomalies ECG, thromboses artérielles	0,9-3,3%
Idarubicine	Anomalies ECG	5-18%
Mitoxantrone	Arythmies, anomalies ECG, ischémie myocardique, HTA	0,2-30%
Agents alkylants		
Cyclophosphamide	Péricardites, myocardites, tamponnade, arythmies	7-28%
Ifosfamide	Arythmies, arrêt cardio-respiratoire, hémorragies myocardiques, infarctus du myocarde	17%
Busulfan	Fibrose de l'endomyocarde, épanchement péricardique, tamponnade, anomalies ECG, douleur thoracique, hyper ou hypotension, thromboses, arythmies	Rare
Mitomycines		10%
Antimétabolites		
Clofarabine	Arythmies, hypo ou hypertension, péricardite, épanchement péricardique	27%
5-FU	Vasospasmes coronaires, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, arythmies, anomalies ECG, hypotension	2-20%
Capecitabine	Vasospasmes coronaires, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, arythmies, modifications ECG, thromboses	2-7%
Cytarabine	Péricardites, douleurs thoraciques	Inconnue
Sels de platine		
Cisplatine	Vasospasmes artériels, ischémies cardiaque/cérébrale/ mésentérique/des membres, hypo ou hypertension, arythmie	Rare
Anti-microtubules		
Vincristine	Hyper ou hypotension, ischémie myocardique et infarctus du myocarde, arythmies	25%
Anticorps monoclonaux ITK		
Petites molécules ITK		
	HTA, hypotension, arythmies, thromboses veineuses et artérielles	Rare-28%
	Épanchement péricardique, tamponnade, anasarque, HTA, arythmie, élongation du QT, syndrome de Raynaud, dissection aortique, ischémie et infarctus myocardique, bradycardies	0,5-28%
Inhibiteurs du protéasome		
Bortezomib, carfilzomib	Ischémie, bradycardie, HTA	2-5%
Arsenic trioxide		
	Élongation du QT, péricardites, arythmies	

Abréviations : ECG : Electrocardiogramme ; HTA : Hypertension Artérielle

Annexe D : Panel NGS myéloïde du CHRU de Lille jusqu'en 2021

Panel restreint

Duplication FLT3 (*FLT3-ITD*)

FLT3-TKD

Mutations *CEBPa*

NPM1

EVII

Surexpression de *WT1*

IDH1

IDH2

Panel complet

ASXL1

BCOR

BCORL1

CALR

CBL

CSF3R

DNMT3A

ETV6

EZH2

FLT3-TKD

GATA2

IDH1

IDH2

JAK2

KIT

KRAS

MPL

NIPBL

NPM1

NRAS

PHF6

PTPN11

RAD21

RIT1

RUNX1 (AML1)

SETBP1

SF3B1

SMC1A

SMC3

SRSF2

STAG2

TET2

TP53

U2AF1

WT1

ZRSR2

Annexe E : Classification CTCAE des complications cardiovasculaires étudiées
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Insuffisance cardiaque	Asymptomatique avec marqueurs biologiques ou imagerie cardiaque anormaux	Symptomatique lors d'activités modérées	Symptomatique au repos ou avec une activité minimale ; hospitalisation ; apparition de nouveaux symptômes	Pronostic vital engagé ; prise en charge médicale urgente (<i>i.e.</i> traitements intraveineux continus ou support hémodynamique)
Œdème aigu pulmonaire	Images radiologiques en faveur, dyspnée minimale à l'effort	Dyspnée lors d'efforts modérés ; indication à un traitement médical ; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Dyspnée sévère ou au repos ; oxygénothérapie nécessaire ; limitation des activités de la vie quotidienne	Pronostic vital engagé par la détresse respiratoire, intervention médicale urgente ou nécessité d'un support ventilatoire mécanique invasif
Tachycardie supra ventriculaire / FA	Asymptomatique, pas d'intervention indiquée	Prise en charge sans urgence	Symptomatique et prise en charge urgente nécessaire médicalement ou contrôlé avec un dispositif (<i>i.e.</i> pacemaker)	Pronostic vital engagé
Tachycardie ventriculaire		Prise en charge médicale sans urgence	Symptomatique et prise en charge urgente nécessaire	Pronostic vital engagé, instabilité hémodynamique
Infarctus du myocarde		Asymptomatique, anomalies minimales des marqueurs cardiaques biologiques, pas de modification à l'ECG	Symptômes sévères ; marqueurs biologiques anormaux ; hémodynamique stable ; modifications ECG ischémiques	Pronostic vital engagé ; instabilité hémodynamique
Dysfonction ventriculaire gauche systolique			Symptomatique due à une diminution de la FEVG, répondant à un traitement	Réfractaire ou avec une insuffisance cardiaque mal contrôlée du fait de la diminution de la FEVG ; prise en charge nécessitant une assistance ventriculaire, des vasopresseurs ou une transplantation cardiaque
ACR				Pronostic vital engagé ; prise en charge médicale urgente
Myocardite		Symptomatique lors d'activités modérées	Symptômes au repos ou lors d'activités minimales ; intervention médicale nécessaire ; apparition de nouveaux symptômes	Pronostic vital engagé ; prise en charge médicale urgente (<i>i.e.</i> traitements intraveineux continus ou support hémodynamique)
Atteinte de la valve aortique ou mitrale	Asymptomatique +/- régurgitation ou sténose valvulaire à l'imagerie	Asymptomatique ; régurgitation ou sténose modérée à l'imagerie	Symptomatique ; régurgitation ou sténose sévère à l'imagerie ; symptômes contrôlés par l'intervention médicale	Pronostic vital engagé ; prise en charge médicale urgente (<i>i.e.</i> remplacement valvulaire, valvuloplastie)
Endocardite infectieuse			Antibiothérapie intraveineuse, antifongique ou antivirale indiquée ; prise en charge invasive nécessaire	Pronostic vital engagé ; nécessité d'une prise en charge urgente
Thrombose artérielle			Prise en charge urgente indiquée	Pronostic vital engagé, instabilité hémodynamique ou neurologique ; lésions organiques ; nécroses des extrémités
Evènement thrombo-embolique	Pas d'intervention médicale nécessaire (<i>i.e.</i> thrombose superficielle)	Indication à une intervention médicale	Intervention médicale urgente nécessaire (<i>i.e.</i> embolie pulmonaire, thrombus intracardiaque)	Pronostic vital engagé, instabilité hémodynamique ou neurologique

Abréviations : ECG : Electrocardiogramme ; FA : Fibrillation Auriculaire ; FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

Annexe F : Echocardiographie trans-thoracique pré-thérapeutique des patients

<i>Caractéristiques</i>	<i>Population totale (n=224)</i>
ETT initiale, n (%)	210 (94)
FEVG entre 45 et 54%	11 (5)
FEVG ≥ 55%	199 (95)
DTD-VG (mm)	65 [48 ; 70]
DTS-VG (mm)	33 [27 ; 36]
E/A	1,1 [0,8 ; 1,26]
E/E'	7,7 [6 ; 9]
ITVssAo (cm)	23 [20 ; 25,2]
Débit cardiaque (L/min)	6,8 [5,4 ; 7,8]
Volume OG (mL)	55 [44 ; 64]
TAPSE (mm)	24,2 [21 ; 27]
Onde S (cm/s)	14,8 [12 ; 16,2]
Vmax IT (cm/s)	243 [232 ; 271]
VD dilaté	3 (1,4)
Strain	-9,5 [-17,8 ; -0,2]
Épanchement péricardique	4 (1,9)
Insuffisance aortique modérée ou sévère	2 (1)
Rétrécissement aortique modéré ou sévère	1 (0,5)
Insuffisance mitrale modérée ou sévère	2 (1)
CMH	6 (2,8)

Abréviations : CMH : Cardiomyopathie hypertrophique ; DTD-VG : Diamètre Télédiastolique du Ventricule Gauche ; DTS-VG : Diamètre Télésystolique du Ventricule Gauche ; ECG : Electrocardiogramme ; ETT : Échocardiographie Trans-Thoracique ; FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche ; ITVssAo : Intégrale Temps Vitesse sous-Aortique ; OG : Oreillette Gauche ; PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique ; TAPSE : Excursion systolique de l'anneau tricuspide ; VD : Ventricule Droit ; Vmax IT : Vitesse maximale du flux de l'Insuffisance Tricuspidienne.

COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DES INDUCTIONS ET CONSOLIDATIONS DE LEUCEMIE AIGÛE MYELOÏDE : ETUDE MONOCENTRIQUE RETROSPECTIVE

Contexte : Le 3+7 est depuis plus de 40 ans le traitement de référence des leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Peu d'études se sont intéressées aux complications cardiovasculaires (CCV) au cours de ce traitement. Notre objectif était de décrire les CCV au cours de l'induction et mettre en évidence des facteurs de risque de leur survenue.

Méthodes : Cette étude rétrospective a inclus 224 patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction entre 2014 et 2021 au CHU Amiens-Picardie. Les CCV étaient définies comme des complications inconnues jusqu'alors ou l'aggravation d'un état pathologique sous-jacent. Les variables explicatives d'intérêt évaluées étaient les antécédents cardiovasculaires, l'échocardiographie (ETT) pré-thérapeutique, les caractéristiques initiales de l'hémopathie (dont les résultats de biologie moléculaire).

Résultats : Les CCV concernaient 33% des patients au cours de l'induction, et plus de 85% d'entre elles étaient de grade ≥ 3 . La CCV la plus fréquente était l'insuffisance cardiaque (IC) (68% des événements) et elle était associée à l'âge ($p=0,004$), aux antécédents d'hypertension artérielle ($p=0,004$), dyslipidémie ($p=0,007$), obésité ($p=0,002$) et certains facteurs en ETT. Le statut mutationnel de *TP53* était le seul indépendamment associé à la survenue d'une IC ou d'une CCV quelle qu'elle soit, avec un Hazard ratio (IC95%) respectivement de 2,27 (1,1-4,7 ; $p=0,02$) et 2,5 (1,3-4,7 ; $p=0,005$).

Conclusion : Les CCV sont fréquentes et graves au cours de l'induction des LAM et nécessitent le développement de stratégies de prévention. Seules les mutations de *TP53* étaient indépendamment associées à la survenue de CCV en biologie moléculaire.

Mots clés : Leucémie aiguë myéloïde ; chimiothérapie d'induction ; complications cardio-vasculaires ; défaillance cardiaque ; gène TP53.

INDUCTION AND CONSOLIDATION CHEMOTHERAPY CARDIOVASCULAR TOXICITIES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE STUDY

Introduction: 7+3 regimen is the acute myeloid leukemia (AML) standard treatment for more than 40 years. Little is known about cardiovascular toxicity (CT) occurring during this treatment. We aimed to describe induction CT and to highlight risk factors of such adverse events.

Methods: Between 2014 and 2021, 224 patients were treated with an induction chemotherapy in Amiens' hospital. They were included in this retrospective study. CT was defined as any cardiac or vascular complication or worsening of baseline status. The association of cardiovascular history, initial transthoracic echocardiography (TTE) data and initial characteristics (including molecular landscape) of the AML with CT were specifically evaluated.

Results: Thirty-three percent of patients experienced CT and more than 85% of these events were grades ≥ 3 . The most frequent CT were acute heart failures (aHF) (68% events), statistically associated with age ($p=0.004$), hypertension history ($p=0.004$), dyslipidemia ($p=0.007$), obesity ($p=0.002$) and some TTE factors. Only one somatic mutation was independently associated with aHF or CT: *TP53* mutation (Hazard ratio was respectively 2.27 (1.1-4.7; $p=0.02$) and 2.5 (1.3-4.7; $p=0.005$).

Conclusion: Induction chemotherapy CT concerned 1/3 of patients and were severe complications. It seems essential to develop preventive strategies for these patients. Regarding genetic abnormalities, only *TP53* mutations were associated with CT.

Key words: Acute myeloid leukemia; induction chemotherapy; cardiovascular toxicity; heart failure; *TP53* gene.