

**RÔLE DE L'HÉMATOPOÏÈSE CLONALE DE POTENTIEL INDÉTERMINÉ
DANS LES ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES**

Impact sur l'inflammation et l'athérosclérose

Par le Dr Séverine MARTI

Mots-clés

Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé ; Inflammation ; Athérosclérose ; Facteurs de risque cardiovasculaire

L'hématopoïèse clonale est caractérisée par l'acquisition, par des cellules hématopoïétiques, de mutations touchant des gènes impliqués dans les hémopathies malignes (Figure 1). Le diagnostic d'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) requiert la détection d'une mutation d'une fréquence allélique supérieure ou égale à 2 % au niveau des cellules sanguines circulantes en absence de tout critère d'hémopathie [1].

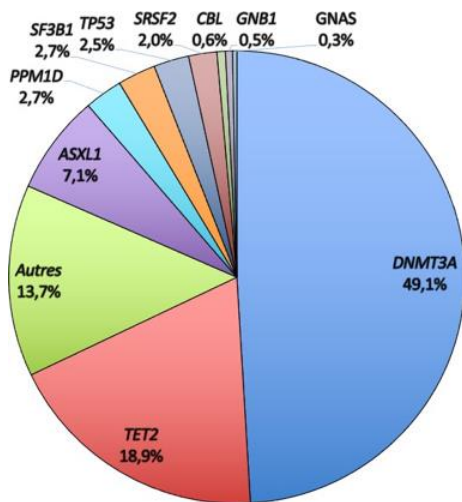


Figure 1 : Liste des mutations et proportions dans les principales cohortes de CHIP

Le diagramme représente les gènes les plus fréquemment retrouvés mutés dans 15 études portant sur l'hématopoïèse clonale. Les mutations de JAK2 ont été exclues. (Genovese 2014, Jaiswal 2014, Xie 2014, Acuna-Hidalgo 2017, Abelson 2018, Jaiswal 2017, McKerrel 2015, Bick 2020, Buscartet 2017, Fabre 2020, Zink 2017, Dorheimer 2019, Van den Akker 2019, Arends 2018, Cook 2019).

La fréquence des CHIP augmente avec l'âge et cette condition est associée à une diminution de la survie liée en partie au risque de développement d'une hémopathie maligne [2,3]. Mais ce risque est faible, de l'ordre 0,5 à 1 % par an, et de manière surprenante la principale cause de morbi-mortalité pour les sujets porteurs de CHIP sont les pathologies cardiovasculaires. L'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé a ainsi émergé comme nouveau facteur de risque cardiovasculaire potentiel [4]. Chez la souris, la présence d'une CHIP semble favoriser les pathologies cardiaques par l'induction d'un état inflammatoire chronique. Il a en effet été montré que les macrophages mutés au niveau du gène *TET2* et capables d'infiltrer la plaque d'athérosclérose présentent un profil pro-inflammatoire. La mutation de *TET2* entraîne une dérégulation de la transcription génique avec activation de l'inflammasome NLRP3 et une augmentation de la sécrétion d'interleukine IL1 β par les macrophages, provoquant à terme une amplification de l'inflammation et du phénomène d'athérosclérose [5]. Chez l'Homme, la plupart des études liant CHIP et pathologies cardiovasculaires s'intéressent à des contextes d'insuffisance cardiaque et très peu concernent des contextes d'athérosclérose. Une étude récente a ainsi identifié la présence d'une CHIP chez 46% des sujets atteints d'insuffisance cardiaque [6]. Afin d'expliquer le lien physiopathologique entre hématopoïèse clonale et pathologies cardiovasculaires, d'autres études se sont intéressées à l'association entre CHIP et élévation des marqueurs d'inflammation systémique, dont la *C-reactive protein* (CRP), mais les résultats restent controversés [6–8].

Le but de notre travail était d'évaluer chez l'Homme l'impact de la présence d'une CHIP sur l'inflammation et l'athérosclérose à partir d'une population de patients âgés d'au moins 75 ans et souffrant d'un premier infarctus du myocarde.

L'existence de mutations somatiques au niveau des leucocytes circulants a été recherchée par séquençage de 56 gènes (*NextSeq 550Dx Instrument Illumina technology*[®]) chez 106 patients (âge médian 82 ans), deux à sept mois après l'événement cardiovasculaire. L'ensemble des variants identifiés ont été classés selon une liste de critères basés sur les recommandations de l'*Association for Molecular Pathology and the American Society of Clinical Oncology*. Au même moment, une échographie 3D des troncs supra-aortiques (sonde *Philips iU22 probe*[®]) et un dosage de la CRP ultrasensible (hsCRP) ont été réalisés. La présence d'une mutation avec une fréquence allélique du variant supérieure ou égale à 2 % a été détectée chez 55 % des patients et était associée à une augmentation des taux plasmatiques de hsCRP (2,7 mg/L contre 1,2 mg/L, $p = 0,0127$, Figure 2A). A noter que 54 % des patients, soit plus de la moitié de la cohorte, présentaient plusieurs mutations (incluant des clones de plus faible taille entre 1 et 2 %). L'augmentation des taux plasmatiques de hsCRP était d'autant plus importante que la fréquence allélique de la mutation majoritaire identifiée chez le patient était élevée (Figure 2B) ou que le patient présentait plus d'une mutation (Figure 2C). Ces résultats sont également observés en limitant nos analyses aux principaux gènes identifiés dans notre cohorte, *DNA methyltransferase 3 alpha (DNMT3A)* et *Ten eleven translocation 2 (TET2)*. Aucune différence significative n'a été observée concernant le volume athéromateux carotidien entre les sujets porteurs de CHIP et les non-porteurs (Figure 2D). Cependant, les sujets pour lesquels une CHIP avait été détectée présentaient un risque trois fois supérieur de récurrence d'un événement cardiovasculaire précoce (Figure 2E). Ces derniers résultats, non significatifs, devront être validés sur une plus grande cohorte.

En pratique, l'intérêt de rechercher systématiquement une CHIP dans la population générale peut être remis en cause du fait du risque très faible d'évolution vers une hémopathie maligne. Dans le cadre des pathologies cardiovasculaires, des moyens de prévention existent et prévenir les événements cardiovasculaires permettrait de réduire les coûts qui leur sont associés. La recherche de mutations somatiques peut maintenant être réalisée facilement grâce à l'expansion des techniques de séquençage haut débit et l'utilisation de techniques de séquençage d'exome ou d'un panel de gènes très large ne semble pas pertinent dans ce contexte, compte tenu du nombre limité de gènes identifiés de manière récurrente. Ainsi, la détection d'une CHIP chez un patient à risque de pathologies cardiovasculaires pourrait être associée au renforcement de mesures de prévention.

Il pourrait également être envisagé de cibler directement l'inflammation (à la base du mécanisme physiopathologique liant CHIP et pathologies cardiovasculaires) via l'utilisation d'un inhibiteur de l'IL1 β , le canakinumab, comme cela a été suggéré dans l'étude CANTOS [9].

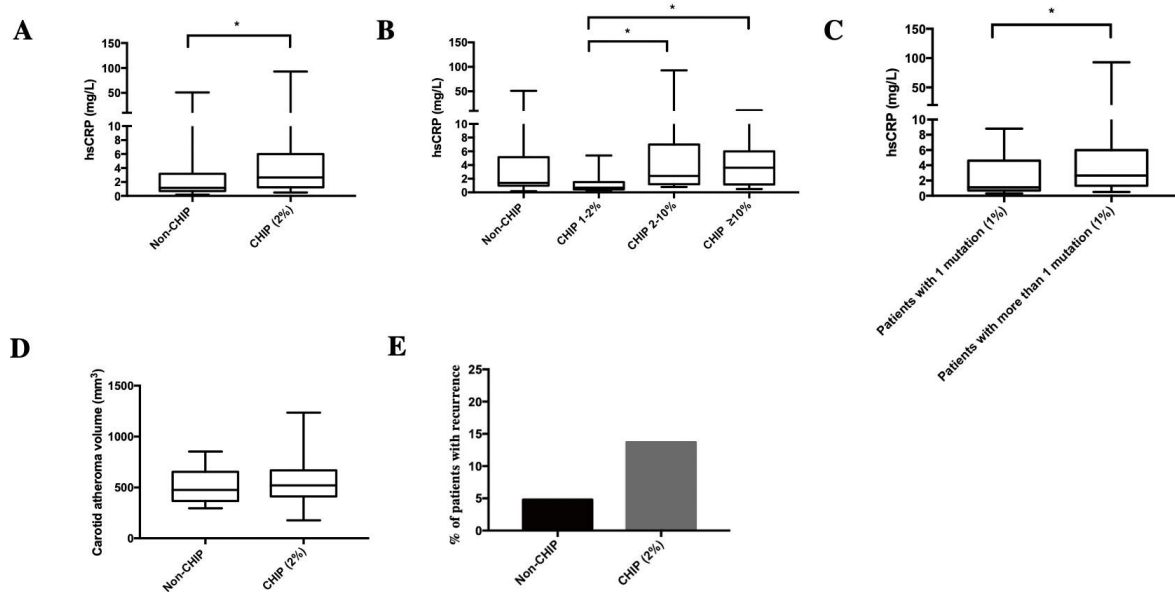


Figure 2 : Evaluation de l'inflammation, du volume athéromateux carotidien ou de la récurrence d'un événement cardiovasculaire chez les sujets porteurs ou non de CHIP

Niveau de hsCRP évalué par dosage plasmatique en fonction de la présence ou non d'une CHIP (A), de la fréquence allélique du clone majoritaire (B) ou du nombre de mutation identifiée par patient (C). Volume athéromateux mesuré par échographie 3D des troncs supra-aortiques (D) et prévalence de la récurrence d'un événement cardiovasculaire précoce (E) en fonction de la présence ou non d'une CHIP. Les variables ont été comparées par des test de Mann-Whitney après avoir vérifié l'absence de normalité via les tests D'Agostino and Pearson ou de Shapiro-Wilk ou par des tests de comparaisons multiples de Kruskal-Wallis (* $p < 0.05$).

En conclusion, cette étude prospective nous a permis de montrer par une technique sensible de séquençage que la présence d'une CHIP est fréquente dans un contexte d'athérosclérose, chez des patients souffrant d'un premier infarctus du myocarde après 75 ans. De plus, la présence d'une CHIP semble être associée à un niveau d'inflammation basal (c'est-à-dire à distance de l'évènement cardiovasculaire) plus important, avec un possible impact de la taille du clone voire du nombre de mutations détectées chez un même patient.

Références

1. 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* 2015; 126(1):9-16.
2. Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26): 2477-87.
3. 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* 2014; 371(26): 2488-98.
4. 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* 2017; 377(2): 111-21.
5. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 2017; 355(6327): 842-7.
6. Pascual-Figal DA, Bayes-Genis A, Díez-Díez M, Hernández-Vicente Á, Vázquez-Andrés D, de la Barrera J, et al. Clonal hematopoiesis and risk of progression of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(14): 1747- 59.
7. Busque L, Sun M, Buscarlet M, Ayachi S, Feroz Zada Y, Provost S, et al. High-sensitivity C-reactive protein is associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv* 2020; 4(11): 2430-8.
8. Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, Dorsheimer L, Rieger MA, Dimmeler S, et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2019; 41(8): 933-9
9. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126(23): 2739-48.