



HAL
open science

Étude de la cardiopathie drépanocytaire en IRM cardiaque

Derlin Landry Tantcheu Kamdoum

► **To cite this version:**

Derlin Landry Tantcheu Kamdoum. Étude de la cardiopathie drépanocytaire en IRM cardiaque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03826841

HAL Id: dumas-03826841

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03826841>

Submitted on 24 Oct 2022

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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2022

N° : *(transmis par le bureau des thèses)*

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Étude de la cardiopathie drépanocytaire en IRM cardiaque

Présentée et soutenue publiquement le 25/03/2022 à 15h
à l'Université Paris Est Créteil

Par Derlin Landry TANTCHEU KAMDOUM

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pablo BARTOLUCCI

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Virgile CHEVANCE

Monsieur le Docteur Thomas D'HUMIERES

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-François DEUX

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
A. PHYSIOPATHOLOGIE & GÉNÉTIQUE DE LA DRÉPANOCYTOSE	1
1. Aspects génétiques	1
a) Rappels sur la synthèse de l'hémoglobine	1
b) La variabilité de l'hémoglobine à l'origine de la drépanocytose.....	3
2. Physiopathologie	4
a) Les phénomènes vaso-occlusifs	5
b) Deux phénotypes clinico-biologiques	6
c) Anémie et hémolyse	7
B. IMPORTANCE, PREVALENCE DE LA DREPANOCYTOSE DANS LE MONDE ET EN FRANCE.....	9
1. La drépanocytose, un problème de santé publique mondiale	9
2. La drépanocytose, un problème de santé publique français.....	10
3. Diagnostic et dépistage de la drépanocytose	14
4. Atteintes de la drépanocytose et principes de prise en charge.....	16
C. ATTEINTE CARDIO-PULMONAIRE DE LA DRÉPANOCYTOSE.....	18
1. Physiopathologie de l'atteinte cardiopulmonaire	18
2. Pronostic de l'atteinte cardio-pulmonaire.....	19
D. IMAGERIE CARDIAQUE NON INVASIVE DANS LA DRÉPANOCYTOSE	19
1. Apport de la radiographie thoracique	19
a) Principes de la radiographie thoracique	19
b) Applications dans la drépanocytose	21
2. Apport de l'échocardiographie	23
a) Principes de l'échocardiographie	23
b) Applications dans la drépanocytose	24
3. Apport de l'imagerie par résonance magnétique.....	25
a) Principes de l'imagerie par résonance magnétique.....	25
b) Applications dans la drépanocytose	27
II. NOTRE ETUDE, POPULATION, MATERIELS & METHODES, RESULTATS.....	33
A. POPULATION.....	34
1. Choix de la population et critères d'inclusion.....	34
2. Aspects réglementaires	35
B. MATERIELS & METHODES.....	36
1. IRM cardiaque.....	36
2. Post traitement.....	36
3. Échographie cardiaque	37
4. Biologie & clinique	38
5. Analyses statistiques.....	39
C. RESULTATS.....	39
1. Description de la population.....	39
2. Analyse des données IRM recueillies.....	41
3. Corrélations entre les différents paramètres d'imagerie	42
4. Comparaison des données IRM et échographiques	43
5. Analyse en sous-groupes	44
III. DISCUSSION	48
IV. CONCLUSION	51
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52

VI.	<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	55
A.	TABLEAU 1. PARAMÈTRES D'ACQUISITION DES PRINCIPALES SÉQUENCES IRM.....	55
B.	TABLEAU 2. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS DREPANOCYTAIRES.....	56
C.	TABLEAU 3. DONNÉES IRM PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES VERSUS GROUPE CONTRÔLE	57
D.	CORRELATIONS-1	58
E.	CORRELATIONS-2	59
F.	TABLEAU 4. ANALYSE EN SOUS GROUPES.....	60
VII.	<i>RESUME</i>	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SDM : Syndrome Drépanocytaire Majeur

Hb : Hémoglobine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

VES : Volume d'Éjection Systolique

VG : Ventricule Gauche

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

PAP : Pression Artérielle Pulmonaire

SSFP : Steady-State-Free Precession

LGE : Late Gadolinium Enhancement

VEC : Volume Extra Cellulaire

ETT : Échographie Trans Thoracique

BNP : Brain Natriuretic Peptide

NT-proBNP : fragment N-terminal du proBNP

DAVD : Dysplasie Arythmogène Du Ventricule Droit

MOLLI : Modified Look Locker Inversion Recovery

LVEDV : Left Ventricule End Diastolic Volume (volume ventriculaire gauche télédiastolique)

LVESV : Left Ventricule End Systolic Volume (volume ventriculaire gauche télésystolique)

LVEF : Left Ventricule Ejection Fraction (fraction d'éjection ventriculaire gauche)

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

LDH : Lactate DésHydrogénase

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

UI : Unité Internationale

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

CV : Capacité Vitale

DLCO : Diffusion Libre du CO (monoxyde de carbone)

FEVG : Fraction D'éjection Ventriculaire Gauche

FEVD : Fraction D'éjection Ventriculaire Droite

VTDBG : Volume TéléDiastolique Ventriculaire Gauche

VTSVG : Volume TéléSystolique Ventriculaire Gauche

DTDVG : Diamètre TéléDiastolique Ventriculaire Gauche

DTSVG : Diamètre TéléSystolique Ventriculaire Gauche

VTDVD : Volume TéléDiastolique Ventriculaire Droit

VTSVD : Volume TéléSystolique Ventriculaire Droit

DTDVD : Diamètre TéléDiastolique Ventriculaire Droit

DTSVD : Diamètre TéléSystolique Ventriculaire Droit

PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne

PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

VEC : Volume Extra Cellulaire

I. INTRODUCTION

A. PHYSIOPATHOLOGIE & GÉNÉTIQUE DE LA DRÉPANOCYTOSE

1. ASPECTS GENETIQUES

a) *Rappels sur la synthèse de l'hémoglobine*

L'hémoglobine (Hb) adulte dite hémoglobine A (HbA) est une protéine complexe (hétéroprotéine) constituée de 4 chaînes protéiques (globines) identiques 2 à 2 : deux chaînes alpha (α) et deux chaînes beta (β).

Elle possède en plus des acides aminés constituant les différentes chaînes protéiques, 4 groupes prosthétiques ou hèmes (comportant un atome de fer, Fe), chacun lié à une globine et situé dans une « poche » hydrophobe.

L'hémoglobine est principalement intracellulaire, située au sein des globules rouges qui la synthétisent lors des différentes phases de différenciation. Une faible part est plasmatique suite à la dégradation physiologique des globules rouges ou par hémolyse.

Lors de la libération du globule rouge dans le sang, il y a une perte du noyau cytoplasmique, la cellule ne peut donc plus synthétiser de protéine. Le globule rouge conserve tout de même une activité enzymatique notamment dans le transport du dioxygène et du gaz carbonique. La durée de vie d'un globule rouge est de 120 jours avant d'être phagocyté par les cellules immunitaires (macrophages) de la moelle osseuse, de la rate et du foie.

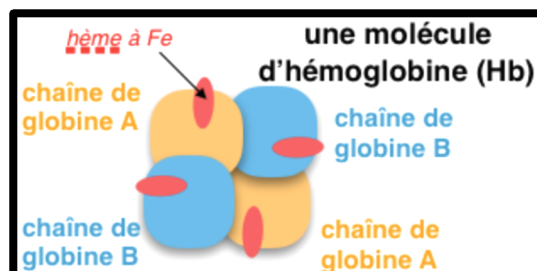


Figure 1 : Molécule d'hémoglobine
Source : <http://pst.chez-alice.fr/protstfo.htm>

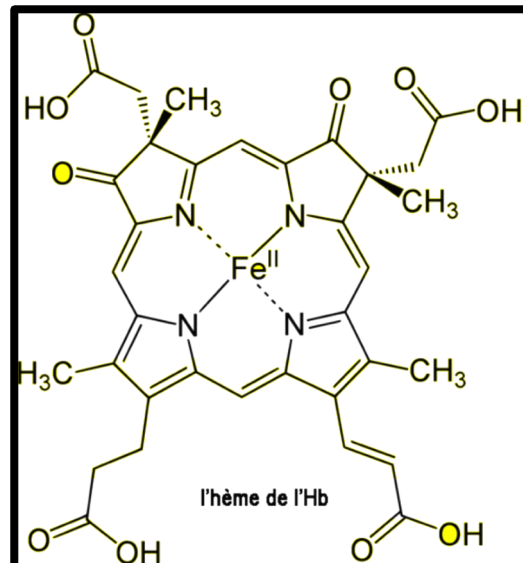


Figure 2 : Molécule d'hème
 Source : <http://pst.chez-alice.fr/protstfo.htm>

Les gènes des chaînes de la globine de l'hémoglobine sont regroupés en deux groupes (ou clusters) positionnés sur deux chromosomes différents :

- Les gènes du groupes α codant pour les chaînes de type A sont sur le chromosome 16
- Les gènes du groupes β codant pour les chaînes de type B sont sur le chromosome 11

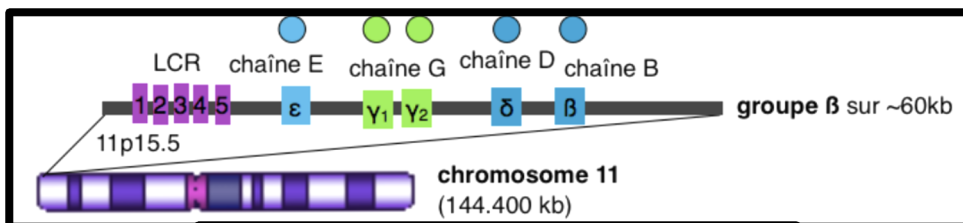


Figure 3 : Schéma du chromosome 11
 Source : <http://pst.chez-alice.fr/protstfo.htm>

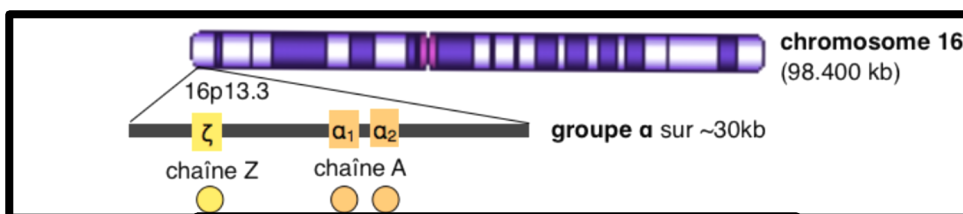


Figure 4 : Schéma du chromosome 16
 Source : <http://pst.chez-alice.fr/protstfo.htm>

Il existe une très grande variabilité individuelle et populationnelle des différentes chaînes de l'Hb, même à l'état adulte. Chez un adulte on trouve habituellement :

- 97% de molécules d'HbA1 (2 chaînes A et 2 chaînes B)
- 3% de molécules d'HbA2 (2 chaînes A et 2 chaînes D)
- < 1% de molécules d'HbF (2 chaînes A et 2 chaînes G)

A noter qu'il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre ces trois molécules pour le transport du dioxygène.

b) La variabilité de l'hémoglobine à l'origine de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie à transmission autosomique récessive par mutation du gène codant pour la chaîne β de l'hémoglobine.

C'est une hémoglobinopathie constitutionnelle caractérisée par la mutation des deux allèles du gène de la chaîne β -globine situé sur le chromosome 11, responsable de la synthèse de la chaîne S qui conduit à la synthèse d'une hémoglobine anormale HbS (hémoglobine S).

Cette hémoglobine anormale est le résultat d'une mutation au 6^e codon du gène β sur le chromosome 11 responsable d'un remplacement d'un acide aminé le Glutamate (Glu) par un autre acide aminé la Valine (Val).

La formation de cette hémoglobine est pathognomonique de la maladie et est responsable d'une expression clinique variable en fonction du caractère homozygote ou hétérozygote du patient.

La forme homozygote (notée S/S) est la forme la plus fréquente de la maladie.

Mais d'autres mutations sur les différents allèles du gène β de l'Hb (hémoglobine) peuvent s'associer à l'HbS et induire la forme grave de la maladie : le syndrome drépanocytaire majeur (SDM).

Les SDM regroupent trois formes génétiques principales : homozygoties S/S, hétérozygoties composites HbS/HbC, HbS/Hb D-Punjab, HbS/HbO-Arab et Hb S/ β -thal.

Les formes les plus sévères sont les homozygoties S/S ainsi que les S/ β Thalassémies.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

La présence de l'HbS (S pour sickle = faucille en anglais) est responsable de la déformation des hématies.

En effet à basse pression de dioxygène cette HbS se polymérise en fibres qui déforment les hématies qui prennent alors une forme de croissant ou de faucille (hématies falciformes) au lieu de conserver une forme ronde.

L'ensemble conduit à une diminution de la compliance des globules rouges au sein des différents vaisseaux, responsable de phénomènes vaso-occlusifs et d'une hémolyse accrue des globules rouges qui sont élimés par le foie et la rate (d'où le terme d'anémie falciforme).

Les patients hétérozygotes ne présentent généralement pas de manifestation clinique ou biologique significative. En effet la production et le taux sanguin de l'hémoglobine anormale (HbS) reste en dessous du seuil péjoratif et n'entraîne donc pas de manifestation clinique.

Les patients homozygotes présentent quant à eux une quantité majoritaire d'HbS au sein des globules rouges. Cette hémoglobine anormale de par sa conformation spatiale modifiée est plus à risque de polymérisation et ce mécanisme est facilité par l'hypoxie.

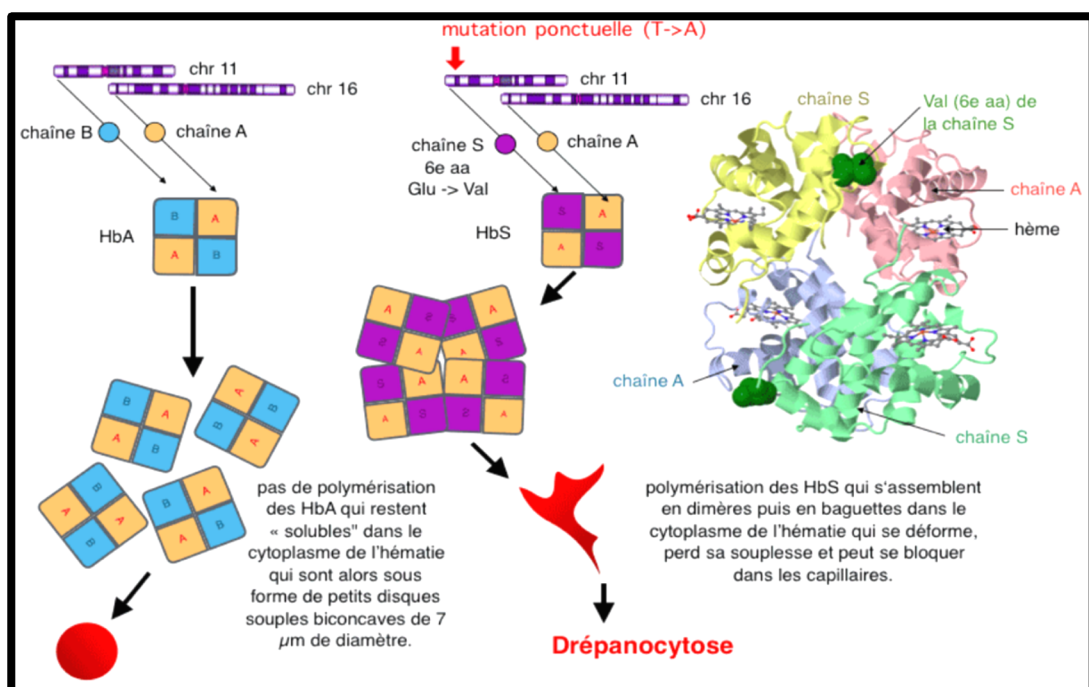


Figure 5 : Résumé de la formation de l'HbS
Source : <http://pst.chez-alice.fr/protstfo.htm>

a) *Les phénomènes vaso-occlusifs*

Les complications vaso-occlusives étaient classiquement considérées comme la conséquence directe de la perte de déformabilité des globules rouges à l'origine d'un blocage au sein de la microcirculation et d'une ischémie d'aval.

Mais ce modèle physiopathologique n'était pas compatible avec la grande variabilité clinique ainsi qu'avec le délai de polymérisation de l'HbS désoxygénée (désoxyHbS) qui est théoriquement supérieur au temps de transit des globules rouges dans la microcirculation.

En réalité le temps de transit des globules rouges dans la microcirculation est allongé chez les patients drépanocytaires. Et ceci est dû à une adhérence accrue à l'endothélium de plusieurs populations de cellules circulantes (neutrophiles, monocytes, plaquettes, globules rouges, réticulocytes).

Cette adhérence accrue est en partie liée au contexte pro-inflammatoire et pro-oxydant exacerbé dans la drépanocytose¹.

L'augmentation de l'adhérence vasculaire est ainsi responsable d'un ralentissement circulatoire favorisant la falciformation des globules rouges dans ces zones vasculaires au diamètre réduit.

Par ailleurs, les patients avec un hémocrite, un taux d'Hb et une viscosité sanguine élevés sont plus enclins à développer des crises vaso-occlusives fréquentes.

En effet, on retrouve une perte de la réserve vasomotrice liée à la diminution de la biodisponibilité plasmatique en monoxyde d'azote (puissant vasodilatateur) ainsi il n'y a plus de mécanisme pour compenser l'hyperviscosité sanguine observée chez certains patients, augmentant donc le risque de crise vaso-occlusive².

Les traitements de la drépanocytose concurrent à freiner ces différents mécanismes péjoratifs. Pour exemple, l'hydroxycarbamide (hydroxyurée) utilisé dans le traitement de la drépanocytose augmente la proportion d'HbF (hémoglobine fœtale) dans les globules

¹ Kaul et Fabry, « *In Vivo* Studies of Sickle Red Blood Cells ».

² Charlot et al., « Which Side of the Balance Determines the Frequency of Vaso-Occlusive Crises in Children with Sickle Cell Anemia ».

rouges drépanocytaires réduisant ainsi la proportion d'HbS et sa polymérisation. Ce qui conduit à une diminution de la tendance à la falciformation érythrocytaire.

Ce dernier permet également d'augmenter le taux sanguin de monoxyde d'azote, améliorant ainsi la fonction vasculaire ; l'ensemble permettant une diminution des phénomènes d'adhérence vasculaire et une réduction des événements vaso-occlusifs et une amélioration de l'anémie des patients³.

b) Deux phénotypes clinico-biologiques

La variabilité d'expression clinique de la drépanocytose, plus précisément les variabilités observées entre les différents patients mais aussi pour un même patient au cours du temps peuvent être expliquées par deux grands modèles physiopathologiques en rapport avec les deux phénotypes clinico-biologiques principaux : un modèle phénotypique dit « hémolytique-dysfonction endothéliale » et un second modèle phénotypique dit « visqueux-vaso-occlusif »⁴.

Le phénotype « hémolytique-dysfonction endothéliale » serait principalement lié aux conséquences délétères de l'hémoglobine libre circulante sur la biologie vasculaire.

En effet, l'hémoglobine libre a une affinité 1000 fois supérieure pour le monoxyde d'azote que l'hémoglobine encapsulée au sein des globules rouges.

La présence d'hémoglobine libre est donc responsable d'une diminution la biodisponibilité du monoxyde d'azote est à l'origine d'une perturbation du tonus vasculaire caractérisée par une diminution locale des capacités de vasodilatation.

Ainsi, les patients les plus anémiés et les plus hémolytiques développeraient plutôt les complications suivantes : accident vasculaire cérébral ischémique, ulcères de jambes, priapisme et hypertension artérielle pulmonaire.

³ Agrawal et al., « Hydroxyurea in Sickle Cell Disease ».

⁴ Piel, Steinberg, et Rees, « Sickle Cell Disease ».

Par contre, les patients les moins anémiés et marqués par une viscosité sanguine accrue développeraient plus fréquemment des complications vaso-occlusives telles que les crises vaso-occlusives douloureuses, le syndrome thoracique aigu et l'ostéonécrose.

En réalité ces deux phénotypes coexistent chez le même patient et entre les patients expliquant ainsi les variabilités observées.

Mais la coexistence de plusieurs hémoglobinopathies peut faire pencher la balance vers l'un ou l'autre de ces deux phénotypes.

Ainsi pour exemple, la présence d'une alpha-thalassémie associée (un ou deux gènes alpha délétés), en réduisant l'hémolyse se traduit par une augmentation de la viscosité sanguine qui, si elle dépasse les capacités de vasodilatation de la microcirculation, peut se traduire par la survenue de crises vaso-occlusives⁵.

c) Anémie et hémolyse

La drépanocytose est caractérisée par une anémie hémolytique chronique avec un taux d'Hb moyen se situant entre 7 à 8 g/dl chez la plupart des patients.

L'hémolyse intravasculaire accrue est responsable d'une libération d'hémoglobine et de molécule d'hème au sein du plasma sanguin.

Ce phénomène perturbe le métabolisme du monoxyde d'azote en limitant sa biodisponibilité et stimule la production d'ERO (espèces réactives de l'oxygène).

De plus la molécule d'hème libérée au sein du plasma est responsable d'une activation des cellules endothéliales via son interaction avec les TLR4 (Toll Like Receptor 4) aboutissant à un état pro-inflammatoire et à l'augmentation des molécules d'adhérence telles que la P-sélectine⁶.

⁵ Renoux et al., « Alpha-Thalassaemia Promotes Frequent Vaso-Occlusive Crises in Children with Sickle Cell Anaemia through Haemorheological Changes ».

⁶ Belcher et al., « Heme Triggers TLR4 Signaling Leading to Endothelial Cell Activation and Vaso-Occlusion in Murine Sickle Cell Disease ».

Les patients développent alors progressivement une vasculopathie chronique marquée par une perte de réactivité et du tonus micro et macrovasculaire associée à une modification du phénotype endothélial qui devient pro-adhérent.

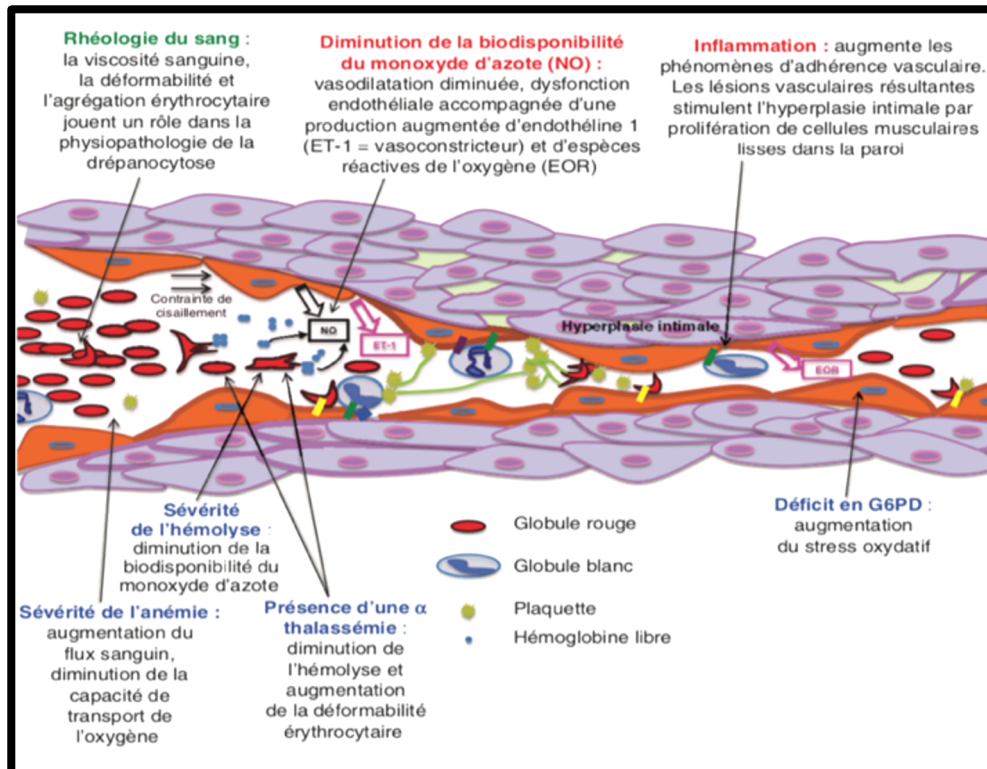


Figure 6 : Biologie et physiopathologie de la vasculopathie drépanocytaire Source: Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2013 May;161(4):484-98.

B. IMPORTANCE, PREVALENCE DE LA DREPANOCYTOSE DANS LE MONDE ET EN FRANCE

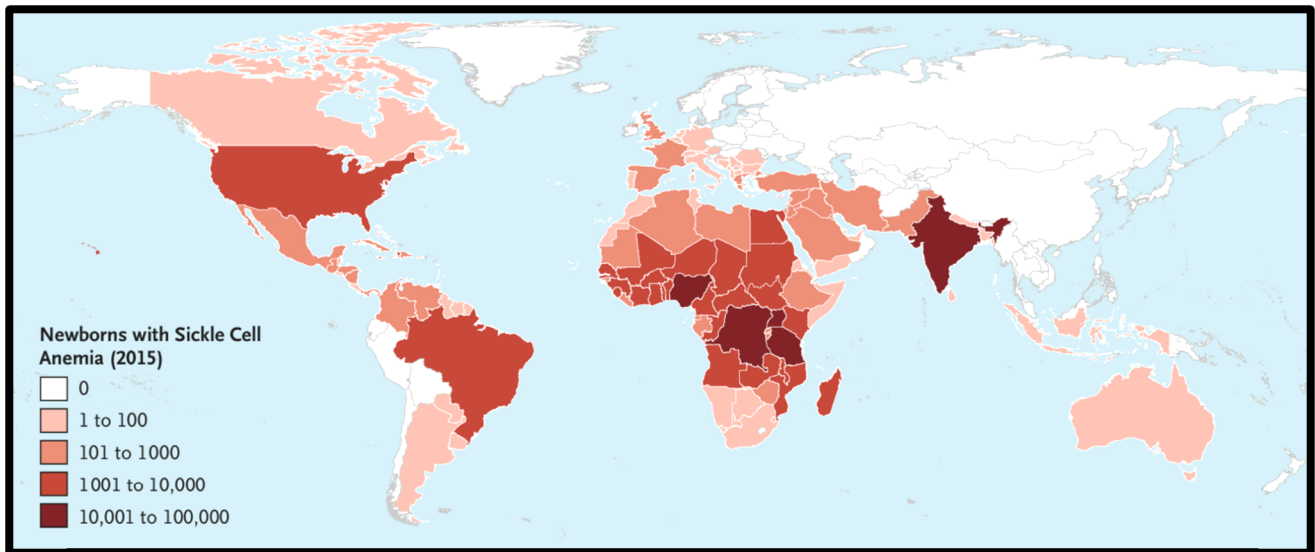


Figure 7 : Nombre de nouveau-nés atteints de drépanocytose dans chaque pays en 2015
Source: Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 Apr 20;376(16):1561-1573

1. LA DREPANOCYTOSE, UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE MONDIALE

Reconnue comme 4^e priorité de santé publique par l'ONU, la drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue à la surface du globe, touchant environ 500 millions de personnes, originaires pour la plupart d'Afrique, du sous-continent indien, de la Caraïbe et du Brésil. D'autre part, il naît, annuellement, 300.000 enfants drépanocytaires.

Bien que classée maladie rare en France, elle reste la maladie génétique la plus fréquente touchant près de 20.000 malades dans l'hexagone. Les départements d'Outre-mer (les Antilles et la Guyane) et l'Île-de-France sont les plus touchés.

En région africaine elle est aussi la maladie génétique la plus répandue : 1 nouveau-né sur 65 y est drépanocytaire⁷. Dans cette région on retrouve une haute fréquence d'hétérozygotie de par un effet de sélection positive, la drépanocytose conférant une protection relative face au paludisme.

⁷ Bardakdjian et Wajcman, « Epidémiologie de la drépanocytose ».

En France, elle est la plus fréquente des maladies génétiques⁸. Sa prévalence globale n'est pas estimée en France et son incidence est connue uniquement dans les DOM (départements d'outremer) où un dépistage néonatal systématique a été progressivement mis en place depuis 1984.

La maladie débute généralement vers l'âge de 6 mois et se manifeste par des crises vaso-occlusives qui occasionnent des douleurs de localisation et d'intensité variables, une anémie chronique et des épisodes infectieux sévères.

La répétition de ces crises est responsable de complications invalidantes qui grèvent le pronostic fonctionnel et vital et sont à l'origine d'une mortalité élevée dans l'enfance⁹.

2. LA DREPANOCYTOSE, UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE FRANÇAIS

En France métropolitaine, le dépistage néonatal est ciblé sur les groupes d'origine géographique à risque depuis 1995. Environ 80% des cas dépistés à la naissance sont observés en Île-de-France et dans les DOM.

D'après les données de l'AFDPHE (Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant), de 2001 à 2012, l'incidence moyenne des SDM à la naissance était de 1/4962 naissances à La Réunion, 1/402 à la Martinique, 1/290 en Guadeloupe et 1/214 en Guyane¹⁰.

En Île-de-France, la drépanocytose est dépistée chez 1/1014 des nouveau-nés testés. La fréquence du « trait drépanocytaire » (patients hétérozygotes) était, de 2006 à 2012, de 1/19 dans les DOM, soit 5,4% des naissances, pour 1/46 en Île-de France, soit 2,2% des naissances.

⁸ Bender, « Sickle Cell Disease ».

⁹ Wajcman, « Diagnostic et dépistage de la drépanocytose ».

¹⁰ Wajcman.

La drépanocytose a été reconnue comme une des priorités de la loi de santé publique de 2004, avec des objectifs de réduction de la mortalité et d'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des personnes atteintes¹¹.

Au cours des dix dernières années, la prise en charge médicale s'est considérablement améliorée, avec la création en 2005 du centre de référence des syndromes drépanocytaires qui regroupe huit sites d'expertise dans des hôpitaux d'Île-de-France dont un au sein des hôpitaux universitaires d'Henri Mondor à Créteil, plus précisément au sein de l'Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge du Pr BARTOLUCCI.

Des études sur la mortalité associée à la drépanocytose à partir des années 1980 en France montrent une amélioration progressive de la durée de vie des personnes atteintes, mesurée par le recul de l'âge médian au décès, et une diminution de la part des décès chez les enfants¹² (Figure 8).

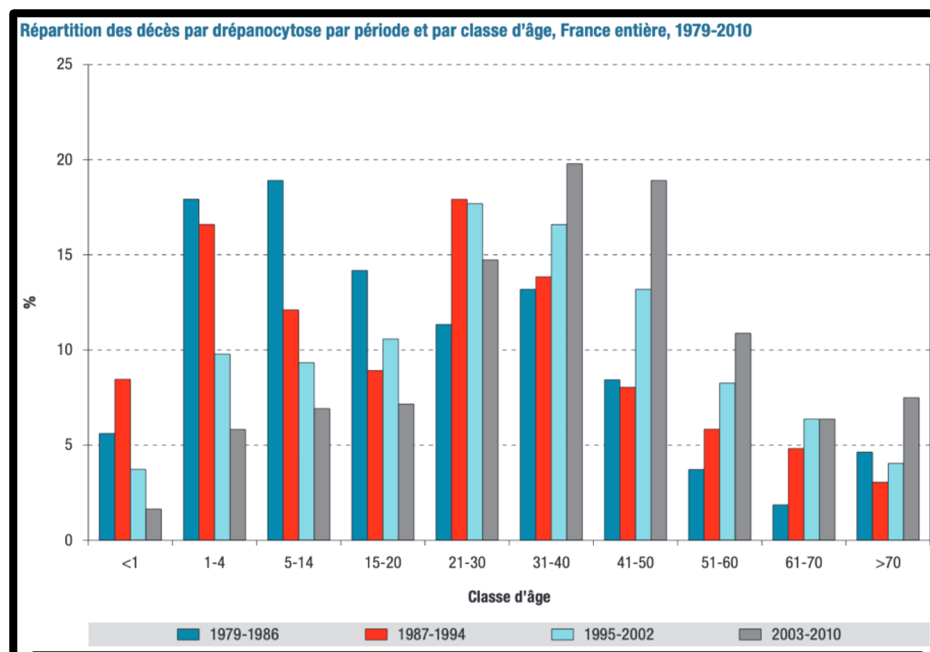


Figure 8 : Répartition des décès par drépanocytose par période et par classe d'âge, France entière, 1979-2010

Source : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc)

¹¹ Douste-Blazy, « La loi relative à la politique de santé publique ».

¹² Gomes, « Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associés (1979-2010) ».

Cette amélioration de la survie des enfants drépanocytaires peut être expliquée par la mise en œuvre du dépistage néonatal et les stratégies de prise en charge avec des traitements et des mesures de prophylaxie préconisées par la HAS (Haute Autorité de Santé), qui semblent porter leurs fruits¹³.

Néanmoins le nombre de décès enregistrés liés à la drépanocytose continue d'augmenter régulièrement passant notamment de 40 sur la période de 1979 à 1982 soit 10 décès en moyenne par an, à 198 décès sur la période de 2007 à 2010 soit environ 49 décès par an¹⁴ (Figure 9).

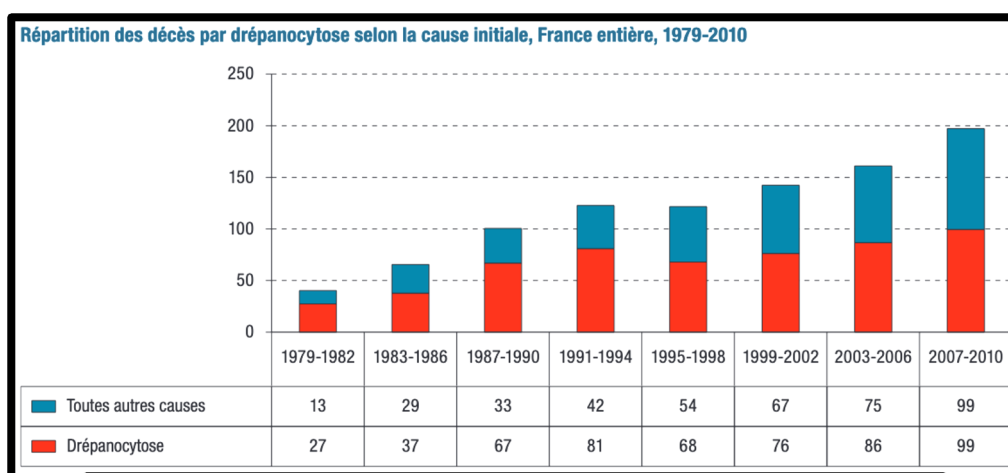


Figure 9 : Répartition des décès par drépanocytose selon la cause initiale, France entière, 1979-2010
Source : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc)

Concernant les 412 décès sur la période de 1979 à 2010 pour lesquels la drépanocytose est mentionnée comme cause associée, la répartition des causes initiales montre une majorité d'affection de l'appareil circulatoire, suivies par des maladies infectieuses et des affections de l'appareil digestif¹⁵.

Parmi les affections de l'appareil circulatoire, ce sont les maladies cérébro-vasculaires, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragique ou ischémique qui constituent la cause la plus fréquente, suivie des cardiopathies non ischémiques.

¹³ « ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte ».

¹⁴ Gomes, « Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associés (1979-2010) ».

¹⁵ Gomes.

Par ailleurs, les complications cardiopulmonaires représentent la principale cause de morbidité et de mortalité prématurité chez les adultes drépanocytaires dans les pays développés¹⁶. Ces affections surviennent à un âge relativement jeune avec une médiane de 36 ans (Tableau 1).

Causes initiales de décès	N (%)	Âge médian (ans) Q1-Q3
Affections de l'appareil circulatoire	97 (23,5)	36 (25-49)
Maladies cérébro-vasculaires aiguës	34	
Cardiopathies non ischémiques	29	
Affections cardio-pulmonaires	11	
Maladies des artères, artérioles et capillaires	7	
Maladies hypertensives	6	
Cardiopathies rhumatismales chroniques	6	
Cardiopathies ischémiques	4	

Tableau 1 : Causes initiales des 412 décès liés à la drépanocytose, France entière, 1979-2010
Source : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc)

De plus l'analyse de l'évolution des causes initiales de décès, de 1979 à 2010 montre une diminution de la part des maladies infectieuses au profit des maladies des affections de l'appareil circulatoire (Tableau 2).

Causes initiales de décès	1979-1999		2000-2010		Total	
	N	%	N	%	N	%
Drépanocytose	298	62,0	243	51,5	541	56,8
Maladies de l'appareil circulatoire	41	8,5	56	11,9	97	10,2
Maladies de l'appareil digestif	23	4,8	32	6,8	55	5,8
Maladies infectieuses*	43	8,9	28	5,9	71	7,5
Autres causes	76	15,8	113	23,9	189	19,8
Total	481	100,0	472	100,0	953	100,0

Tableau 2 : Évolution des causes initiales de décès par drépanocytose selon la période, France entière, 1979-2010.
Source : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc)

¹⁶ Fitzhugh et al., « Cardiopulmonary Complications Leading to Premature Deaths in Adult Patients with Sickle Cell Disease ».

3. DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE DE LA DREPANOCYTOSE

Le pronostic d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM) est d'autant plus favorable que sa prise en charge est précoce, il est donc impératif de dépister la maladie au plus tôt et au mieux dès la naissance.

En France, le programme de dépistage néonatal existe depuis 1995 est ciblé sur les populations à risque (essentiellement africaines, antillaises et maghrébines).

L'HbF est largement majoritaire chez le nouveau-né (environ 80 % de l'hémoglobine totale), ainsi le diagnostic doit se faire sur la faible fraction d'hémoglobine adulte présente à cet âge.

Tant que l'HbF, qui s'oppose à la polymérisation de l'HbS, reste à un taux élevé, l'enfant est protégé des manifestations pathologiques liées à la drépanocytose.

Mais c'est dès ce stade, même asymptomatique que doit débuter la prise en charge d'un enfant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM) pour prévenir tout facteur favorisant un accident infectieux ou vaso-occlusif.

Le diagnostic de drépanocytose repose dans tous les cas sur l'identification formelle de l'HbS. La première étape du dépistage s'effectue généralement par focalisation isoélectrique (Figure 10) ou par électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin (technique moins précise).

En effet comme nous l'avons dit précédemment, dans la drépanocytose on retrouve le remplacement de l'acide glutamique en valine en position 6 de la chaîne β de l'hémoglobine. Ce changement induit un changement de conformation spatiale de protéine mais aussi des modifications isoélectriques avec l'introduction de deux charges positives supplémentaires.

Cette substitution d'acide aminé élève le point isoélectrique de l'Hb qui passe de 6,95 à 7,25, ainsi lors de l'électrophorèse à pH alcalin l'HbS migre donc plus lentement que l'HbA vers l'anode¹⁷.

¹⁷ Wajcman, « Diagnostic et dépistage de la drépanocytose ».

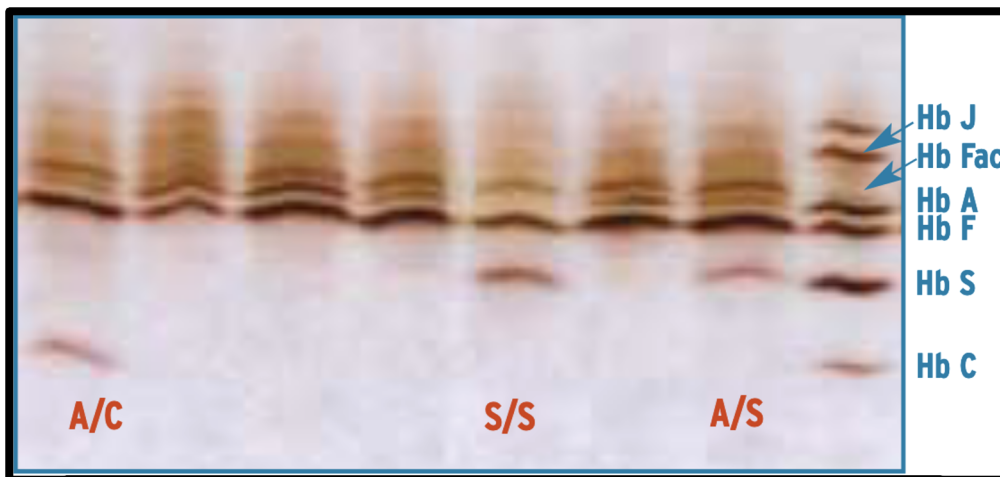


Figure 10 : Exemple de focalisation isoélectrique

Source : Diagnostic et dépistage de la drépanocytose, La revue du praticien / 2004 : 54

Néanmoins le résultat d'un seul test n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic de maladie drépanocytaire. Ce diagnostic doit toujours être confirmé, soit par chromatographie ou par un test fonctionnel (diminution de la solubilité de l'HbS désoxygénée en milieu salin).

Par ailleurs, lors du dépistage néonatal une suspicion de diagnostic positif implique toujours l'étude des parents. En effet, un couple asymptomatique (AS / AS) a une probabilité de 25% d'avoir un enfant drépanocytaire.

En France, le dépistage néonatal a débuté dans les années 80, dans les Antilles dans un premier temps puis en France métropolitaine, plus précisément à Marseille en 1985 et à Paris ainsi qu'à Lille en 1987.

Le dépistage néonatal a été généralisé dans un second temps dans les DOM TOM puis en Métropole à partir de 1995. Il s'agit d'un dépistage ciblé aux enfants dits « à risque » : selon l'origine géographique des parents.

Ce dépistage implique également le bilan des autres facteurs génétiques susceptibles d'en modifier l'expression clinique.

Par exemple, le taux d'HbF doit être également évalué, puisque des taux supérieurs à 10 % inhibent partiellement la falciformation.

4. ATTEINTES DE LA DREPANOCYTOSE ET PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE

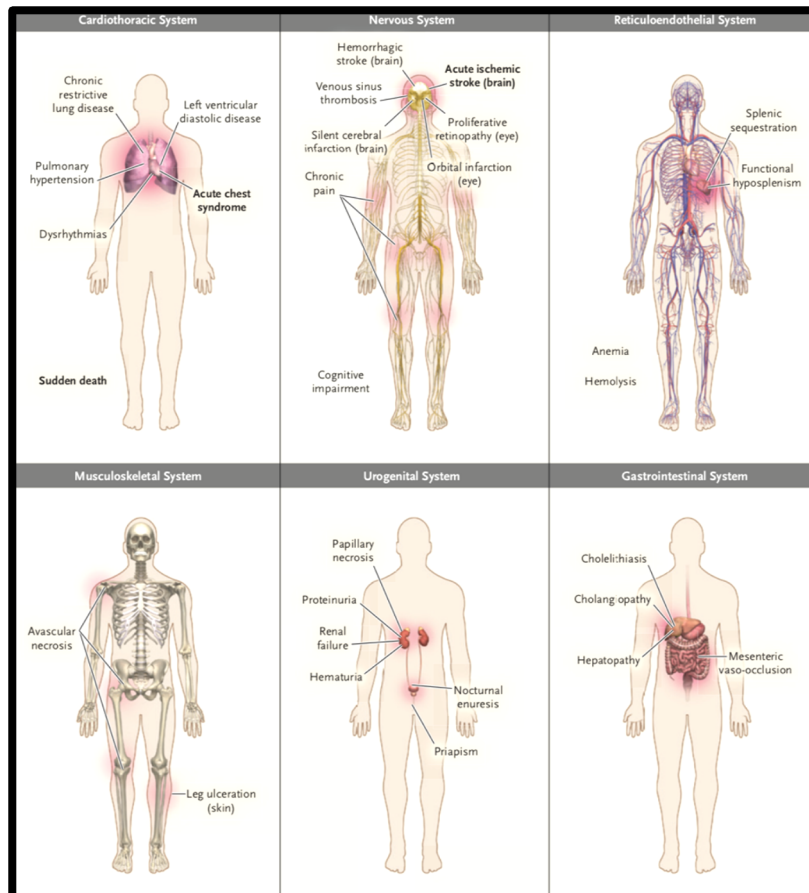


Figure 11 : Les différentes atteintes d'organe dans la drépanocytose
 Source: Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 Apr 20;376(16):1561-1573

L'allongement de l'espérance de vie des patients a eu pour conséquence la modification des causes de mortalité qui prédominaient précédemment sur les événements vaso-occlusifs et les infections alors qu'aujourd'hui on observe une augmentation de la morbi-mortalité liée aux complications chroniques et aux défaillances d'organes.

La première étape du contrôle de la maladie est la vaccination et l'antibioprophylaxie. En effet les patients drépanocytaires, du fait de l'asplénie fonctionnelle sont très sensibles aux germes encapsulés (pneumocoque, haemophilus) ainsi qu'aux salmonelles mineures.

La seconde étape de la prise en charge réside dans le dépistage et le traitement des complications chroniques de la maladie :

- Atteinte hépato-biliaire : du fait de l'hémolyse chronique, on retrouve la formation de lithiases pigmentaires et de ses complications. Le dépistage est systématique par échographie et la cholécystectomie est réalisée au mieux à froid.
- Atteinte cutanéomuqueuse : l'atteinte micro-vasculaire est responsable d'ulcères cutanés notamment aux membres inférieurs. L'évolution est souvent compliquée de surinfection et la guérison complète est rarement atteinte malgré les traitements locaux.
- Atteinte osseuse : au premier rang les ostéonécroses aseptiques touchant plus fréquemment les têtes humérales et fémorales avec une atteinte bilatérale dans 50% des cas. La fréquence de ces atteintes augmentant avec l'âge et grevant le pronostic fonctionnel des patients.
- Atteinte ophtalmologique : la rétinopathie drépanocytaire tend à évoluer dans sa forme la plus sévère vers une rétinopathie proliférante. Le dépistage est systématique par une consultation ophtalmologique annuelle avec la réalisation d'un fond d'œil.
- Le priapisme : atteinte extrêmement fréquente dans la drépanocytose, se traduisant par des érections spontanées, persistantes (de plusieurs minutes à quelques heures) puis douloureuses. La prise en charge repose sur l'éducation des patients dans un premier temps puis par les traitements locaux dans un second temps tel que le glaçage. Des traitements médicamenteux per os voir des injections intra-caverneuses peuvent être utilisés en dernier recours.
- L'atteinte du système nerveux : correspondant principalement aux AVC (accident vasculaire cérébral) ischémique ou hémorragique ainsi qu'aux thromboses veineuses cérébrales, complications graves de la drépanocytose. Sans grand moyen de prévention et de traitement spécifique (hormis les moyens de contrôle de la maladie), ces atteintes laissent souvent des séquelles motrices et cognitives plus ou moins irréversibles.

C. ATTEINTE CARDIO-PULMONAIRE DE LA DRÉPANOCYTOSE

1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE CARDIOPULMONAIRE

L'atteinte cardiaque des patients drépanocytaires se traduit principalement par une hypertrophie et une dilatation ventriculaire gauche qui aboutit dans les suites à une insuffisance cardiaque.

Ces atteintes ont été longtemps imputées aux seules conséquences de l'anémie chronique or certaines études ont montré qu'une myocardiopathie spécifiquement drépanocytaire pourrait être en cause¹⁸.

Néanmoins l'anémie chronique joue un rôle important dans la cardiopathie drépanocytaire. La diminution du taux d'Hb provoque l'élévation du débit cardiaque au repos aboutissant à une surcharge ventriculaire gauche avec un VES (volume d'éjection systolique) accru à chaque systole.

L'évolution chronique de cette surcharge est responsable d'une altération de la fonction systolique et/ou diastolique terminant par l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque gauche¹⁹.

La drépanocytose est aussi caractérisée par la survenue de phénomènes ischémiques, le plus souvent rares. Plusieurs études anatomo-pathologiques confirment la présence de lésions de fibrose et de nécrose myocardique²⁰. L'absence de sténose coronaire suggère une atteinte de la microcirculation.

Ainsi le mécanisme de la myocardiopathie drépanocytaire est double, lié d'une part à une surcharge volumétrique ventriculaire gauche chronique liée à l'anémie et à des accidents ischémiques répétés par thrombose de la microcirculation coronaire.

¹⁸ Oliveira et Gómez-Patino, « Falcemic Cardiopathy ».

¹⁹ Falk, « The Heart in Sickle Cell Anemia ».

²⁰ Martin et al., « Myocardial Infarction in Sickle Cell Disease ».

L'hypertension artérielle pulmonaire souvent associée à l'atteinte cardiaque résulte d'un remodelage vasculaire et d'une obstruction extensive de la microcirculation pulmonaire responsable d'une diminution progressive de la capacité efficace du lit vasculaire aboutissant ainsi à l'augmentation des résistances pulmonaires.

2. PRONOSTIC DE L'ATTEINTE CARDIO-PULMONAIRE

Comme nous l'avons vu plus haut l'atteinte cardio-pulmonaire tend à devenir progressivement l'une des principales causes de décès chez les patients drépanocytaires.

L'atteinte cardiopulmonaire présente un fort impact clinique, les patients développant progressivement une dyspnée d'effort puis de repos ainsi que des troubles du rythme.

L'apparition d'une hypertension engage le pronostic vital et représente chez les patients drépanocytaires 20 à 30% des causes de mortalité²¹.

D. IMAGERIE CARDIAQUE NON INVASIVE DANS LA DRÉPANOCYTOSE

1. APPORT DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE

a) *Principes de la radiographie thoracique*

La radiographie thoracique est une technique d'imagerie mettant en application l'utilisation des rayons X, reposant sur la projection de rayons X à travers le corps pour atteindre une plaque de capture numérique ou un film.

En effet les rayons X sont absorbés de manière plus ou moins importante en fonction du tissu traversé. On distingue alors 4 densités radiologiques qui sont de la plus absorbante à la moins absorbante : osseuse, hydrique, graisseuse, aérique.

²¹ Savale et al., « Hypertension artérielle pulmonaire et drépanocytose ».

Ainsi les os absorbant les rayons X de manière importante apparaîtront blancs (radio-opaque) et l'air absorbant peu les rayons X apparaîtra en noir (radio-transparent ou radio-clair).

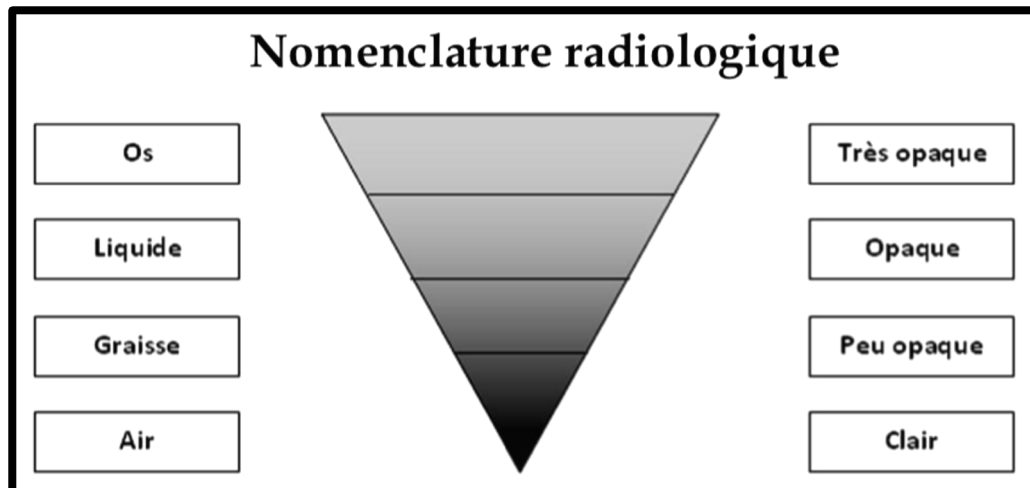


Figure 12 : Nomenclature Radiologique
Sources : <http://campus.cerimes.fr/semiologiecardiologique/enseignement/cliche/site/html/1.html>

De plus, la vérification de la qualité technique est la première étape de l'analyse d'une radiographie thoracique. La réalisation de clichés de mauvaise qualité risque de gêner la lecture, l'interprétation et le diagnostic final de l'examen.

Pour un cliché de radiographie thoracique de face (incidence postéro-antérieure), on peut retenir les critères de qualité suivants :

- Le positionnement : la visualisation d'un niveau hydro-aérique au sein de la poche gastrique permet de vérifier la position debout du patient.
- Le centrage : la distance entre l'extrémité des clavicules et le massif des épineuses doit être identique de chaque côté.
- L'inspiration : les arcs antérieurs des 5 premières côtes doivent être entièrement visibles sans aucune projection sur les structures extra-thoraciques
- L'exposition : la visualisation du rachis et des vaisseaux se projetant en arrière du massif cardiaque permet de vérifier une exposition correcte.



Figure 13 : Radiographie thoracique normale chez un patient drépanocytaire
(Cliché du service, CHU Henri Mondor)

b) Applications dans la drépanocytose

La radiographie thoracique de par sa facilité d'accès reste l'examen réalisé en première intention chez un patient drépanocytaire présentant des signes respiratoires.

Elle peut permettre de dépister une atteinte cardiaque via l'augmentation de l'index cardiothoracique ($> 0,5$) traduisant une cardiomégalie.

Les atteintes parenchymateuses pulmonaires peuvent également être explorées comme le syndrome thoracique aiguë (défini par l'association de fièvre, douleur thoracique, anomalies radiologiques récentes).

En radiographie on retrouvera alors un syndrome alvéolo-interstitiel, multi-lobaire, le plus souvent bilatéral avec une atteinte pleurale et une prédominance aux lobes inférieurs.

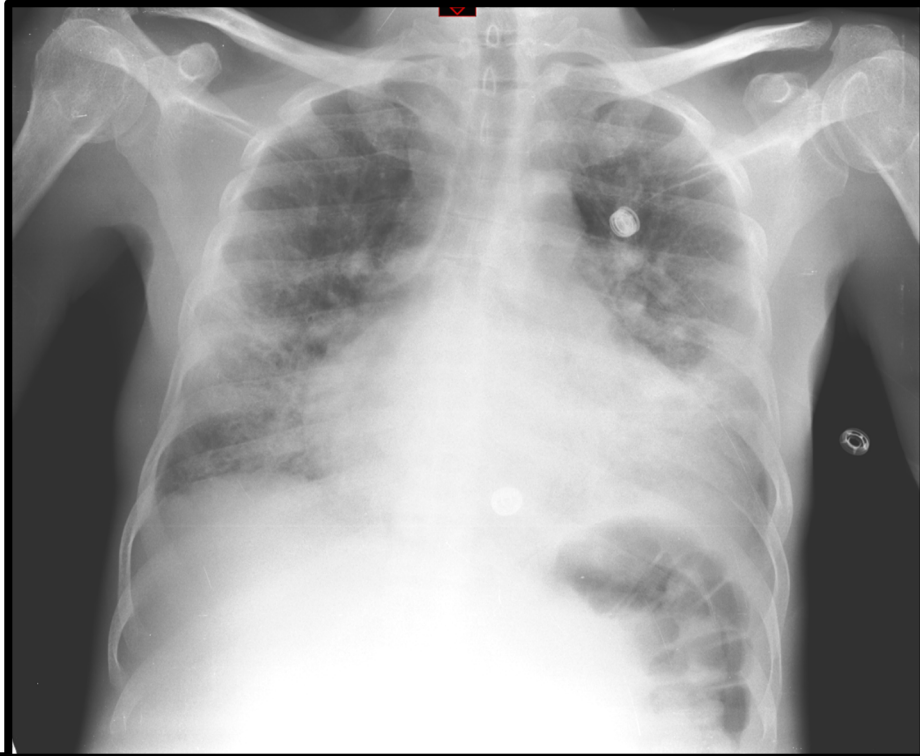


Figure 14 : Radiographie pathologique patient drépanocytaire
Infiltrats alvéolo-interstitielles prédominant aux bases & épanchement pleural bilatéral
(Cliché du service, CHU Henri Mondor)

Néanmoins la réalisation d'une tomodensitométrie reste le plus souvent nécessaire dans les suites, les radiographies initiales pouvant être normales durant 24-48h après le début des symptômes.

La tomodensitométrie permettant également de préciser l'étendue de l'atteinte pulmonaire et une analyse exhaustive d'éventuelles lésions associées.

2. APPORT DE L'ECHOCARDIOGRAPHIE

a) *Principes de l'échocardiographie*

L'échocardiographie permet de façon non invasive d'explorer la morphologie et la dynamique du cœur.

La sonde positionnée sur le thorax du patient émet des ultrasons et reçoit leurs échos qu'elle traduit en impulsions électriques amplifiées secondairement.

Il existe plusieurs techniques d'enregistrement :

- Le mode TM (temps-mouvement) permet l'étude des mouvements des différentes structures cardiaques, les dimensions des cavités cardiaques et l'épaisseur des parois.

- Le mode BD (bidimensionnel) permet l'étude en temps réel des structures cardiaques en deux dimensions en fournissant une coupe anatomique du cœur en mouvement dans un plan donné.

- Le doppler de flux mesure les vitesses des flux sanguins à travers les valves permettant l'étude des fonctions systolique et diastolique des ventricules droit et gauche, la quantification des valvulopathies, la mesure du débit cardiaque, la mesure des pressions artérielles pulmonaires et la détection de shunts intracardiaques.

- Le doppler tissulaire complète ces informations par l'étude des vitesses pariétales (vitesse de mouvement des parois) intra myocardiques reflétant le travail mécanique du cœur.

b) Applications dans la drépanocytose

De par sa facilité d'accès et son caractère non invasif, l'échographie cardiaque est souvent le premier examen étudiant l'atteinte cardiaque réalisé chez les patients drépanocytaires.

Ce dernier permet d'objectiver :

- L'hyperdébit cardiaque et l'augmentation du diamètre télédiastolique du VG.
L'élévation du débit cardiaque étant liée à l'augmentation du VES (volume d'éjection systolique) qui aboutit progressivement à une dilatation ventriculaire gauche.

- L'hypertrophie ventriculaire gauche, excentrique, mise en évidence par un épaississement pariétal supérieur à 11 mm.

- Les dysfonctions systolique et diastolique grâce à la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche et l'étude en mode Doppler des différentes vitesses de remplissage ventriculaire.

- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), suspectée par la mesure de la PAP (pression artérielle pulmonaire) systolique reflétée par l'étude du flux de régurgitation tricuspide en Doppler continu. Cette mesure étant confirmée par un cathétérisme droit.

3. APPORT DE L'IMAGERIE PAR RESSONANCE MAGNETIQUE

a) *Principes de l'imagerie par résonance magnétique*

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) s'est amplement développée durant ces 30 dernières années. Elle permet des acquisitions dynamiques avec une excellente résolution temporelle et spatiale, ce qui en application cardiovasculaire permet une excellente couverture spatiale du massif cardiaque avec un bon contraste entre le myocarde et le sang.

De par son caractère non invasif et non irradiant, cette technique d'imagerie tend à devenir la référence pour une étude exhaustive (anatomique et fonctionnelle) de l'appareil cardiovasculaire.

Elle repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire qui utilise les propriétés quantiques des noyaux atomiques. En effet les tissus sont soumis à un champ magnétique puissant et stable appelé B_0 qui permet un alignement des moments magnétiques de spin : les noyaux atomiques s'orientant parallèlement et antiparallèlement à ce champ magnétique.

L'application de champs magnétiques oscillants plus faibles (ou ondes magnétiques de radiofréquence) dont la fréquence est ajustée au mouvement de précession atomique (fréquence de Larmor) va avoir pour rôle de faire basculer les moments magnétiques de spin dans un plan perpendiculaire à la direction du champ statique B_0 . C'est ce qu'on appelle l'excitation, plus l'application de l'onde de radiofréquence dure dans le temps plus la proportion de moments magnétiques qui auront basculé (dans un plan perpendiculaire au champs B_0) sera importante.

Lorsqu'on interrompt l'onde de radiofréquence, il y a un retour à l'état de base et les moments magnétiques vont retourner dans le plan initial du champ B_0 . Ce retour à l'état initial émet un signal qui est mesuré en IRM au moyen d'une antenne réceptrice.

Le temps de relaxation T1 correspond au temps que mettent les moments magnétiques nucléaires à retrouver leur alignement longitudinal (plus précisément dans le plan du champ B0). Ce phénomène de relaxation (de retour à l'équilibre) suit une dynamique exponentielle et il faudrait donc un temps infini pour que tous les spins se retrouvent alignés, c'est pourquoi le T1 correspond en réalité au temps mis pour retrouver 63% de l'aimantation longitudinale à l'équilibre.

Le temps de relaxation T2 mesure quant à lui la disparition de l'aimantation transversale, c'est à dire de l'aimantation résultant de la synchronisation des moments magnétiques dans le plan transversal (perpendiculaire au plan du champ B0). Ce phénomène suit aussi une dynamique exponentielle mais décroissante où le T2 correspond au temps mis pour revenir à 37% de l'aimantation transversale à l'état d'équilibre.

La localisation spatiale des atomes est obtenue en ajoutant un gradient directionnel sur le champ magnétique de base B0 grâce aux bobines de gradient de champ magnétique. La relaxation des protons est alors modifiée par la variation du champ magnétique. Des techniques de traitement du signal utilisant les algorithmes de transformées de Fourier rapides permettent de localiser l'origine du signal.

Enfin, en modifiant les paramètres d'acquisition IRM, notamment le temps de répétition (temps entre deux excitations) et le temps d'écho (temps entre le signal d'excitation et la réception de l'écho), l'utilisateur peut modifier la pondération de l'image, c'est-à-dire faire apparaître les différences de temps T1 et de temps T2 des différents tissus d'un organisme. Les tissus ayant des temps T1 et T2 différents en fonction de leur richesse en atome d'hydrogène et en fonction du milieu dans lequel ils évoluent renvoient ainsi des signaux différents.

b) *Applications dans la drépanocytose*

L'échocardiographie constitue à ce jour la méthode prépondérante d'étude de la morphologie et de la fonction cardiaque, de par son accès relativement aisé, l'absence de contre-indication, son coût comparé à sa rentabilité diagnostique.

Néanmoins l'échocardiographie comporte des limites en particulier dans l'étude du ventricule droit. En effet, le champ d'exploration est parfois limité surtout lorsque l'échogénicité est mauvaise (surcharge pondérale, emphysème pulmonaire).

De plus, l'évaluation précise des volumes ventriculaires peut être mise en défaut si les parois sont anormales (séquelles d'infarctus par exemple) : les méthodes de modélisation (méthode surface-longueur ou Simpson Biplan) reposent sur la base d'une morphologie ventriculaire modale.

C'est pourquoi l'IRM permet de résoudre ces problèmes en permettant une analyse précise des contours ventriculaires sans limitation du champ de vue mais aussi en permettant une analyse tridimensionnelle du massif et des cavités cardiaques ce qui permet de s'affranchir des méthodes de modélisation moins précises.

Enfin l'IRM cardiaque permet aussi une analyse visuelle subjective de la contraction globale et segmentaire et une analyse non invasive du tissu myocardique (présence d'œdème, maladie de surcharge tel que l'amylose, fibrose, etc...).

De par sa bonne résolution spatiale et sa bonne reproductibilité inter-opérateur, l'IRM cardiaque est la technique de référence dans l'exploration de la fonction ventriculaire gauche et droite (étude des volumes et des fractions d'éjection ventriculaire gauche et droite).

Pour conserver cette précision l'acquisition des images doit être faite de façon rigoureuse dans un premier temps et l'orientation des différents plans de coupe en IRM cardiaque est primordiale.

Plusieurs études ont montré l'apport de l'IRM et de ses différentes séquences dans l'étude des myocardopathies. Les principales séquences utilisées en imagerie cardiaque sont :

- Séquence de ciné-IRM ou séquence SSFP (Steady-State-Free Precession) qui permet le calcul des volumes et de la fraction d'éjection ventriculaire.

Aussi appelée séquence en « sang blanc », elle offre un bon contraste entre le sang qui apparaît en hypersignal et le myocarde ventriculaire en hyposignal.

Les images sont acquises en apnée ou en respiration libre (dégradant la qualité), en 20 à 30 images (ou phases) avec une résolution temporelle entre 20 et 50 millisecondes.

En pratique clinique, il s'agit le plus souvent des premières acquisitions de l'examen permettant dans un premier temps une analyse globale de la cinétique et la morphologie cardiaque. Dans un second temps on peut réaliser une analyse plus fine, en particulier de la réserve contractile segmentaire et la détection de possible zone d'asynergie de contraction. Ces données contribuant à l'analyse de viabilité myocardique (capacité du tissu myocardique à récupérer une fonction contractile normale après revascularisation), modifiant la prise en charge clinique notamment l'indication à une revascularisation dans les suites d'un infarctus du myocarde chez les patients à risque de complication durant l'angiographie²².

- Séquence de perfusion de premier passage qui est une séquence rapide (de type écho de gradient ou écho planar) et à faible résolution spatiale, elle permet d'analyser le rehaussement dynamique du myocarde au repos ou après injection d'un agent vasodilatateur (IRM de stress). Les images sont le plus souvent acquises en petit axe, les zones pathologiques (ischémiques) apparaissent en hyposignal comparativement au myocarde normal qui se rehausse.

²² Chareonthaitawee et al., « Revascularization in Severe Left Ventricular Dysfunction ».

Il s'agit également d'une séquence importante pour l'étude de viabilité myocardique. Plusieurs études ont montré son excellente sensibilité (86% vs 74%) et spécificité (86% vs 70%) en comparaison à l'échographie de stress, en particulier chez les patients peu échogènes²³. De plus elle présente une excellente valeur prédictive sur la possible récupération fonctionnelle et la conservation de l'épaisseur myocardique des segments pathologiques après revascularisation²⁴.

- Séquence de rétention tardive, en anglais LGE (Late Gadolinium Enhancement) qui permet de rechercher des zones de nécrose myocardique, de fibrose, de dépôt protéique (amylose) ou inflammatoire. Elle est acquise 10 min après l'injection, les zones pathologiques apparaissent en hypersignal.

Le contexte clinique, la localisation et l'aspect du rehaussement permettent de porter le diagnostic. Pour exemple dans la myocardite aiguë, la présence d'un rehaussement tardif de distribution non ischémique (typiquement sous épocardique) fait partie des trois critères de Lake Louise²⁵. Dans l'amylose on retrouve le plus souvent un rehaussement tardif sous endocardique diffus²⁶ tandis qu'un rehaussement nodulaire ou linéaire sous épocardique des segments basaux est le plus souvent retrouvé dans la sarcoïdose cardiaque²⁷.

- Les séquences paramétriques permettent d'obtenir en valeur absolue (ms) le T1, T2 et T2* du myocarde caractérisant le tissu cardiaque. Aussi appelée séquences de « mapping », elles donnent une cartographie par pixel de la distribution du T1, T2 et T2*. Elles permettent de caractériser les masses cardiaques (T1) ou de rechercher un œdème myocardique (T2). De plus, la séquence de T1 mapping utilisée sans et avec injection de gadolinium permet de calculer le VEC (Volume Extra Cellulaire).

²³ Nagel et al., « Noninvasive Diagnosis of Ischemia-Induced Wall Motion Abnormalities With the Use of High-Dose Dobutamine Stress MRI ».

²⁴ Baer et al., « Dobutamine Magnetic Resonance Imaging Predicts Contractile Recovery of Chronically Dysfunctional Myocardium After Successful Revascularization ».

²⁵ Kotanidis et al., « Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis ».

²⁶ Vogelsberg et al., « Cardiovascular Magnetic Resonance in Clinically Suspected Cardiac Amyloidosis ».

²⁷ Ichinose et al., « MRI of Cardiac Sarcoidosis ».

Ces séquences sont d'apparition récente dans la pratique clinique et ont permis des avancées significatives dans la caractérisation et le diagnostic précoce de certaines affections. En particulier dans la maladie d'Anderson-Fabry où la mesure du T1 était particulièrement discriminante, dans cette étude tous les patients atteints avaient un T1 myocardique septal moyen inférieur à 940 ms²⁸.

- Séquence de vélocimétrie ou séquence de « fluximétrie » ou séquence « en contraste de phase », elle permet d'obtenir le débit, les flux entrants et sortants ainsi que la vitesse maximale à travers un plan de coupe. Récemment les séquences dites en « 4D Flow » ont été développées permettant des mesures de flux sur le volume total du massif cardiaque.

En effet les séquences de flux 2D, même si bien validées dans la littérature, restent contraignantes pour le médecin qui doit définir précisément les plans d'acquisition lors de l'examen pour pouvoir mesurer un flux à un endroit d'intérêt particulier, ce qui est parfois difficile dans des cas complexes comme les cardiopathies congénitales. De plus l'inconvénient majeur de ces séquences de flux 2D est qu'elles ne permettent pas de correction a posteriori si les acquisitions initiales sont incorrectes.

Ainsi les séquences de flux 4D ont permis une évolution majeure, l'analyse des flux se faisant a posteriori sur n'importe quel point du volume acquis avec une appréciation globale quasi immédiate, visuelle et qualitative de l'ensemble des flux intra-thoraciques notamment dans l'étude des valvulopathies ou des cardiopathies congénitales²⁹.

²⁸ Sado et al., « Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping ».

²⁹ Paul, « Évaluation des flux en imagerie par résonance magnétique cardiaque ».

De plus l'IRM cardiaque permet une analyse de la contractilité cardiaque notamment du ventricule gauche via la mesure des trois composantes principales du strain (3 plans orthogonaux). Cette analyse est réalisée en post traitement et sur console dédiée permettant d'étudier la déformation subie par une partie du myocarde durant le cycle cardiaque.

Le strain correspond à une déformation segmentaire exprimé en pourcentage de changement de longueur d'un segment myocardique donné, étant positif en cas d'élongation et négatif en cas de raccourcissement.

Ainsi, la déformation longitudinale correspond à un raccourcissement base-pointe ; la déformation radiale est dirigée vers le centre de la cavité VG ; enfin la déformation circonférentielle reste tangente aux parois (le long du périmètre).

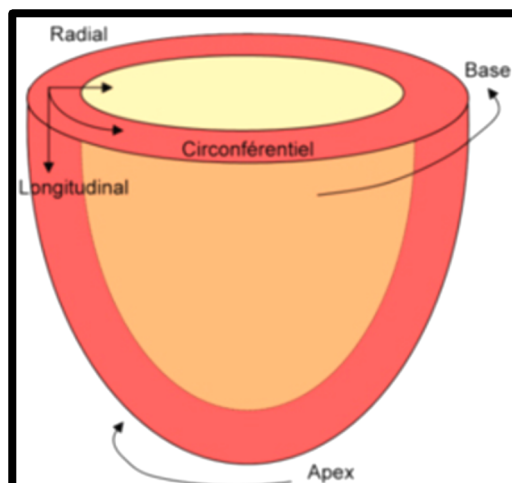


Figure 15 Illustration des 3 composantes du Strain
Source : <http://irmcardiaque.com/index.php?title=Tagging>

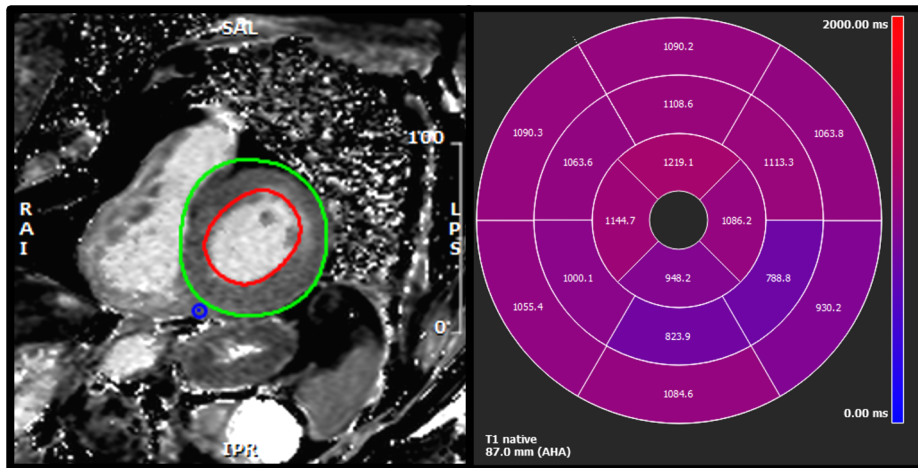


Figure 16 Cartographie T1 Patient drépanocytaire
(Cliché du service, CHU Henri Mondor)

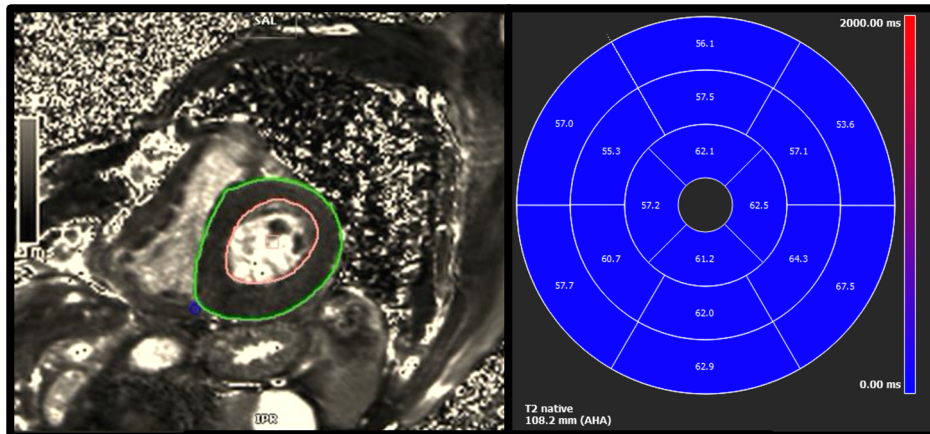


Figure 17 Cartographie T2 Patient drépanocytaire
(Cliché du service, CHU Henri Mondor)

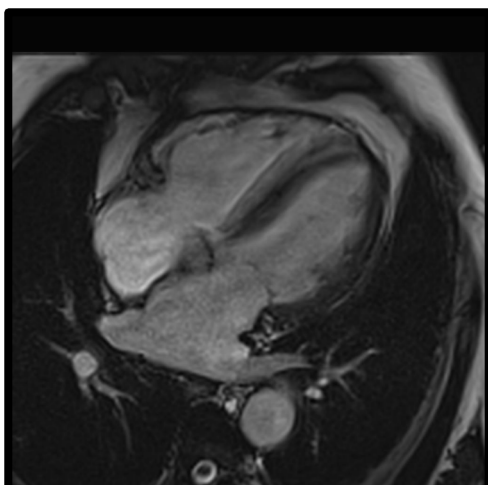


Figure 18 Ciné 4 cavités (patient drépanocytaire)
(Cliché du service, CHU Henri Mondor)

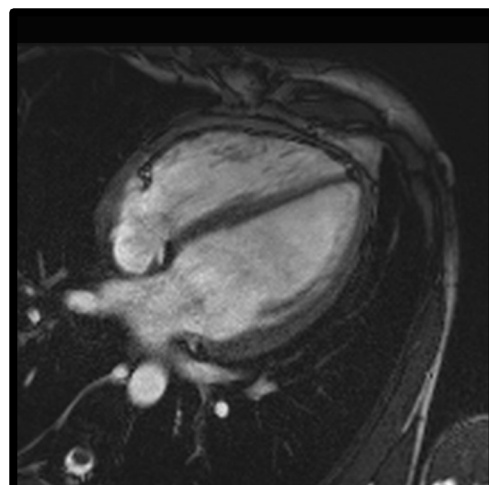


Figure 18 Ciné 4 cavités (patient contrôle)
(Cliché du service, CHU Henri Mondor)

II. NOTRE ETUDE, POPULATION, MATERIELS & METHODES, RESULTATS

L'objectif principal de notre étude était de caractériser la cardiopathie drépanocytaire en IRM, plus précisément :

- De décrire les aspects morphologiques et fonctionnels de la cardiopathie drépanocytaire en IRM et de comparer ces données à celle d'un groupe contrôle de patients non drépanocytaires.
- De rechercher des concordances entre les anomalies observées en IRM et celles décrites en échographie cardiaque.
- De rechercher des paramètres explicatifs des différences observées entre notre cohorte de patients drépanocytaires et notre groupe contrôle.
- Et enfin de rechercher des associations significatives et pertinentes entre les données IRM et les données cliniques/biologiques dans notre cohorte de patients drépanocytaires (facteurs pronostiques de la maladie).

A. POPULATION

1. CHOIX DE LA POPULATION ET CRITERES D'INCLUSION

L'inclusion de l'ensemble des patients a été réalisé de façon prospective de Février 2018 à Septembre 2020 dans l'hôpital Henri Mondor à Créteil.

Les patients drépanocytaires ont été inclus dans l'Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge de l'hôpital Henri Mondor et devaient répondre aux critères suivants :

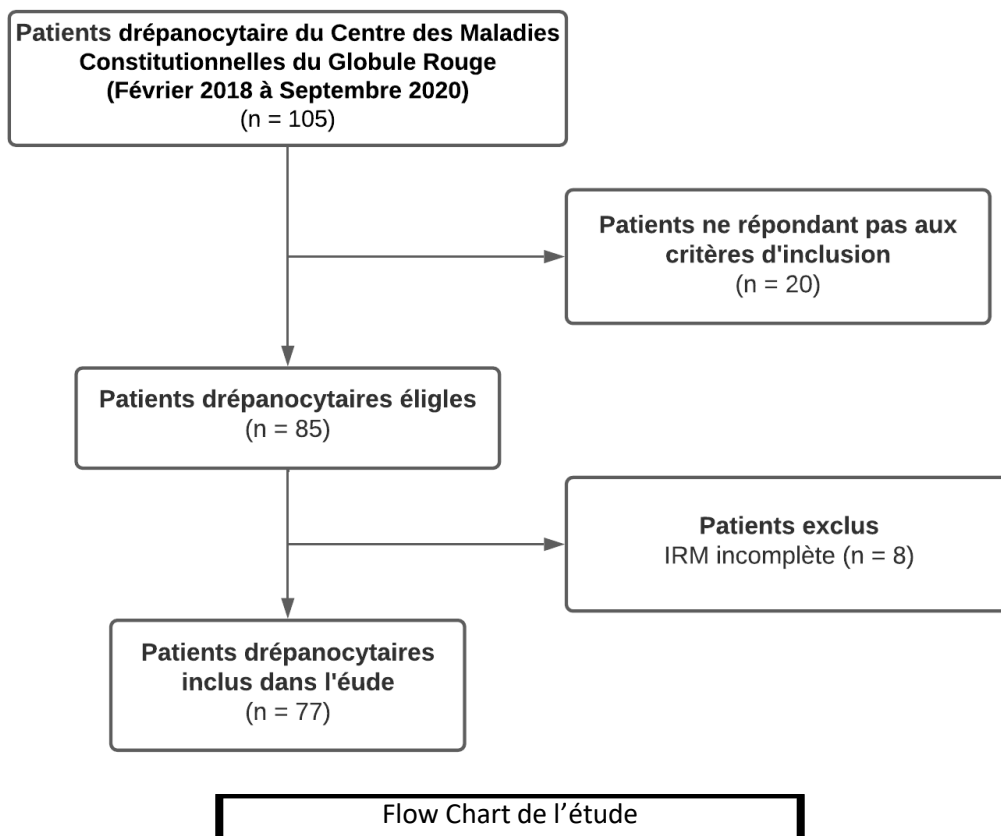
- La présence d'une pathologie constitutive du globule rouge : drépanocytose homozygote (SS) ou hétérozygote composite.
- Un âge > 15 ans et 4 mois.
- Et la présence d'un des critères suivants :
 - Douleur thoracique angineuse.
 - L'aggravation d'une dyspnée sans argument pour une étiologie hématologique, justifiant un bilan cardio-thoracique.
 - Des anomalies cardiaques documentées en ETT, IRM ou Scanner.
 - L'élévation des biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP/BNP/Troponine) suivant les normes du laboratoire.
 - A l'ECG : la présence de trouble du rythme, de conduction ou des modifications récentes de l'ECG.
 - L'hospitalisation dans le cadre avant une chirurgie lourde justifiant d'un bilan cardio-thoracique préalable.

85 patients drépanocytaires ont été initialement inclus dont 8 exclus par la suite car l'IRM était soit incomplète (arrêt prématuré pour causes diverses : patient refusant l'examen, erreur de suivi du protocole d'IRM) ou soit ininterprétable en raison d'importants artéfacts en imagerie empêchant une analyse optimale.

Le groupe contrôle comprenait 29 patients non drépanocytaires de plus de 18 ans adressés dans le service d'imagerie pour suspicion de pathologie cardiovasculaire (myocardite, douleur thoracique atypique, suspicion de DAVD, etc...) avec une IRM considérée comme normale.

2. ASPECTS REGLEMENTAIRES

Tous les patients ont donné un consentement éclairé oral et écrit à la participation à l'étude.



B. MATÉRIELS & MÉTHODES

1. IRM CARDIAQUE

Chaque patient a bénéficié d'une IRM 1,5 Tesla (Magnetom Avanto Fit, Siemens). Le protocole IRM a été standardisé comprenant des séquences ciné SSFP acquises en petit axe couvrant l'ensemble des ventricules, des séquences de cartographie T1 (MOLLI) et de cartographie T2 acquises en petit axe (3 niveaux de coupes : basale, moyen et apical), des séquences de rehaussement tardif acquises en vertical et horizontal long axe. [Tableau 1.

PARAMÈTRES D'ACQUISITION DES PRINCIPALES SÉQUENCES IRM]

2. POST TRAITEMENT

Le post traitement a été réalisé par un opérateur (LT) sur une console dédiée à cet effet utilisant le logiciel Cvi42 (Circle Imaging; Alberta, Canada) permettant d'obtenir :

- Les fractions d'éjection ventriculaire gauche et droite, la masse ventriculaire gauche indexée.
- Les trois composantes du strain 3D (longitudinal, radiale et circonférentiel) avec un recueil global (moyenne de l'ensemble des segments) et segmentaire.
- Le volume extracellulaire (VEC) grâce aux cartographies T1 avant et après injection de gadolinium. Un recueil global (moyenne de l'ensemble des segments) et segmentaire a également été réalisé pour ce paramètre.
- La présence ou non d'une zone de rehaussement focale sur la séquence de rehaussement tardif a également été évalué et recueilli comme « présence » ou « absence ».

3. ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE

Une échographie cardiaque transthoracique (Vivid E95 - General Electrics, Boston, USA) a été réalisée au repos pour chaque patient drépanocytaire.

Les acquisitions d'au moins 3 battements cardiaques consécutifs ont été stockées dans un format de données brutes pour une analyse hors ligne.

Le volume ventriculaire gauche télédiastolique (LVEDV), le volume ventriculaire gauche télésystolique (LVESV) et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) ont été calculés à l'aide de la méthode biplan de Simpson.

LVEDV et LVESV ont été indexés sur la surface corporelle, et la masse myocardique a été déterminée à l'aide de la formule recommandée et indexée sur la surface corporelle.

En utilisant le Doppler à ondes pulsées, les vitesses d'afflux mitral et les pics des vitesses diastoliques précoces (E) et tardives (A) ont été mesurés et le rapport E/A a été calculé.

La vitesse diastolique précoce de l'anneau mitral (e') a été évaluée aux sites latéraux (e' latéral) de l'anneau mitral en utilisant l'imagerie tissulaire Doppler à ondes pulsées, et la valeur e' moyenne et le rapport E/e' ont été calculés.

L'aire auriculaire gauche (AL) a été mesurée dans une vue apicale à 4 chambres par planimétrie, et le volume de l'AL a été mesuré par la méthode de Simpson et indexé sur la surface corporelle.

La contrainte longitudinale systolique maximale des segments basaux du VG a été mesurée à l'aide d'une imagerie de suivi de speckle bidimensionnelle sur les vues apicales.

La frontière endocardique a été tracée manuellement à partir d'un cadre télésystolique. Le logiciel a détecté automatiquement la frontière épicaudique et la région d'intérêt a été ajustée manuellement pour inclure la totalité de la paroi myocardique.

La qualité du suivi a été vérifiée à la fois automatiquement et visuellement, et la région d'intérêt a été modifiée et corrigée par l'observateur si cela était jugé nécessaire pour obtenir un suivi optimal.

4. BIOLOGIE & CLINIQUE

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies de façon prospective sur l'ensemble des patients drépanocytaires.

La quasi-totalité des patients drépanocytaires (64/77) ont bénéficié de prise de sang semestrielle dans le cadre de leur suivi clinique, ce qui nous a permis d'obtenir des informations sur :

- La fonction rénale via le suivi du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimée selon l'équation du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Le DFG était considéré comme normal si la mesure du MDRD est $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, une insuffisance rénale modérée a été retenue pour toute mesure du MDRD comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m^2 et une insuffisance rénale sévère en dessous de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
- Le taux moyen d'Hb total avec une normale comprise entre 13 et 18 g/dL pour les hommes et 12 et 16 g/dL pour les femmes et les pourcentages d'HbA (normes entre 95-98%), HbA2 (normes entre 2-3%), HbF (normes entre 1-2%) et d'HbS.
- Les marqueurs d'hémolyse intravasculaire représentés par l'augmentation du taux de LDH (lactate déshydrogénase) avec des normes chez l'adulte comprise entre 140 et 245 UI/L ; du taux de bilirubine libre (normale $< 18 \mu\text{mol/L}$) ; du taux d'ASAT (Aspartate-Amino-Transférase) normale comprise entre 6-25 UI/L chez la femme et 8-30 UI/L chez l'homme et du taux de réticulocytes (normale entre 0,5 et 1,5% de l'ensemble des hématies ou entre 25-100 G/L en valeur absolue).

Environ la moitié des patients (35/77) ont également bénéficié d'EFR (Explorations Fonctionnelles Respiratoires) notamment d'une spirométrie permettant d'évaluer :

- la CPT (capacité pulmonaire totale) dont la norme est comprise entre 80-120%, en dessous de 80% on parle de trouble ventilatoire restrictif, et au-dessus de 120% de distension thoracique (le plus souvent en rapport avec un emphysème).
- le rapport de Tiffeneau, rapport entre le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) et la CV (capacité vitale), anormale si VEMS/CV est inférieur à 0,7 traduisant un trouble ventilatoire obstructif.

- la DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone) considérée comme normale si supérieure à 70%.

Enfin un tiers des patients (24/77) ont réalisé des tests de marche permettant d'évaluer la distance parcourue (en mètre) et de les classer en 3 groupes : patient ne présent pas de désaturation, patient présentant une désaturation < 3 min, patient présentant une désaturation > 3 min.

5. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique de notre étude a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM).

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Student.

Une valeur $p < 0.05$ était considérée comme significative.

C. RESULTATS

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Entre Février 2018 et Septembre 2020, 77 patients drépanocytaire ont été inclus dans notre étude. Ils avaient en moyenne 43 +/- 12,07 ans et étaient significativement plus jeune que le groupe contrôle avec une moyenne d'âge à 57 +/- 12,07 ans ($p = 0,001$).

Les deux groupes présentaient une parité homme/femme globalement respectée avec un pourcentage d'homme et de femme respectivement de 51% et 49% chez les patients drépanocytaires contre 41% et 59% dans le groupe contrôle.

L'analyse génétique des patients drépanocytaires a permis d'objectiver 4 formes principales avec une nette prédominance des patients homozygotes S/S (66%), venaient ensuite dans l'ordre décroissant 3 formes composites notamment les hétérozygoties S/BetaThalassémie qui représentaient 8% des patients (on notera un patient avec une Beta-Thalassémie majeure) puis les hétérozygoties S/C représentant 5% des patients et enfin un seul patient

présentait une forme rare S/O-Arab (O-Tibesti). [Tableau 2. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS DREPANOCYTAIRES DE NOTRE ETUDE]

Dans notre étude nous avons pu observer que ces patients présentaient dans l'ensemble un certain degré d'hémolyse intravasculaire avec des marqueurs biologiques d'anémie hémolytique. En effet, le taux moyen d'hémoglobine était de 8,85 +/- 1,24 g/dL et on retrouvait une augmentation des marqueurs d'hémolyse tels que le taux d'ASAT et de LDH en moyenne respectivement à 52,27 +/- 24,23 UI/L et 515,22 +/- 242,69 UI/L associée à une augmentation relative des taux de réticulocytes et de bilirubine libre retrouvés en moyenne dans les limites hautes de la normale avec un taux moyen de réticulocytes représentant 1,5 +/- 0,25 % des hématies totales et de bilirubine libre à 12,9 +/- 11,34 µmol/l.

Environ la moitié de notre population de patients drépanocytaires (35/77) a pu bénéficier d'une exploration fonctionnelle respiratoire. Chez ces patients nous n'avons pas observé d'argument en faveur de trouble ventilatoire obstructif ou restrictif avec un rapport de Tiffeneau moyen à 88,97 +/- 11,49 % et une CPT moyenne à 75,31 +/- 12,66 %.

Seul la DLCO était significativement abaissée avec une valeur moyenne à 56,3 +/- 15,83 %. Pour mémoire la DLCO explore la capacité du poumon à assurer des échanges gazeux, elle peut être abaissée dans trois grandes causes tels que l'altération de la membrane alvéolo-capillaire, la destruction des unités respiratoires (emphysème) ou l'atteinte de la vascularisation artérielle pulmonaire (HTAP, thrombo-embolie).

Dans notre étude l'HTAP est vraisemblablement en cause comme peut le montrer le taux moyen de PAPm mesuré à 28,5 +/- 6,49 mmHg (normale à 14 +/- 3 mmHg) et le taux moyen de PAPs dans les limites hautes de la normale à 34,47 +/- 10,96 mmHg (normale < 35 mmHg).

Enfin dans notre population de patients drépanocytaires, nous n'avons pas observé de franche altération de la fonction rénale, les patients présentaient globalement un DFG conservé avec une moyenne 97,86 +/- 35,47 ml/min/1,73 m².

2. ANALYSE DES DONNÉES IRM RECUEILLIES

L'analyse des données morphologiques cardiaques en IRM nous a permis d'objectiver une dilatation ventriculaire et atriale chez les patients drépanocytaires en comparaison au groupe contrôle. [Tableau 3. DONNÉES IRM PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES VERSUS GROUPE CONTRÔLE]

En effet les volumes et diamètres ventriculaires télédiastoliques gauche et droit étaient significativement plus élevés chez les patients drépanocytaires avec des moyennes respectivement de 112,69 +/- 34,9 mL/m² et 54,12 +/- 7,08 mm contre 64,52 +/- 15,73 mL/m² et 44,14 +/- 5,67 mm dans le groupe contrôle pour le cœur gauche (p < 0,001). Pour le cœur droit les volumes et diamètres étaient respectivement de 99,68 +/- 38,39 mL/m² et 38,66 +/- 9,63 mm contre 59,46 +/- 15,69 mL/m² et 31,69 +/- 4,37 mm dans le groupe contrôle (p < 0,001).

Cette dilatation cardiaque était également retrouvée au niveau atrial, à gauche comme à droite, avec des moyennes respectivement de 111,11 +/- 46,99 mL/m² et 92,4 +/- 41,04 mL/m² chez les patients drépanocytaires contre 60,34 +/- 21,87 mL/m² contre 55,41 +/- 18,31 mL/m² dans le groupe contrôle (p = 0,001).

Malgré cette dilatation bi-ventriculaire et bi-atriale nous n'avons pas observé de franche altération des fonctions ventriculaires gauche et droite même s'il existait une différence significative entre les deux groupes concernant la FEVG. La FEVG et la FEVD étaient en moyenne chez les patients drépanocytaires respectivement de 59,14% +/- 10,72 et 53,09% +/- 11,23 contre 65,31% +/- 10,37 et 58,43% +/- 8,97 dans le groupe contrôle avec une FEVG et FEVD considérée normale dans la littérature si respectivement supérieures 55% et 45%.

Néanmoins les patients drépanocytaires présentaient un hyperdébit comparativement au groupe contrôle avec un débit moyen mesuré à 4,30 +/- 1,44 L/min/m² contre 2,97 +/- 0,81 L/min/m² (p < 0,001).

De plus, l'analyse de la contractilité cardiaque permise par la mesure du strain myocardique 3D dans les trois plans de l'espace nous a permis d'objectiver une moins bonne contractilité myocardique chez les patients drépanocytaires en comparaison au groupe contrôle, en

particulier pour les strain longitudinal et circonférentiel avec des moyennes de $-11,11 \pm 2,35 \%$ et $-17,53 \pm 3,09 \%$ chez les patients drépanocytaires contre $-13,89 \pm 3,47 \%$ et $-19,82 \pm 3,27 \%$ dans le groupe contrôle ($p < 0,001$ et $p = 0,002$).

Seul le strain radial 3D ne présentait de différence significative entre les deux groupes même si la moyenne était plus faible chez les patients drépanocytaires, $33,94 \pm 11,2 \%$ chez les patients drépanocytaires contre $39,36 \pm 13,86 \%$ dans le groupe contrôle ($p = 0,46$).

Enfin, l'analyse des données paramétriques, reflet du tissu myocardique, retrouvait également des différences significatives entre les deux groupes. Notamment pour le T2 et le VEC qui était significativement plus élevé chez les patients drépanocytaires : $53,61 \pm 3,54$ ms contre $48,61 \pm 2,73$ ms dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) et $34,03 \pm 6,91 \%$ contre $27,42 \pm 2,55 \%$ dans le groupe ($p < 0,001$). L'ensemble de ces données suggérant la présence d'un œdème myocardique et une fibrose interstitielle.

Seul l'analyse du T1 n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes avec une moyenne de $989,61 \pm 60,01$ ms contre $997,47 \pm 40,66$ ms ($p = 0,56$).

3. CORRELATIONS ENTRE LES DIFFERENTS PARAMETRES D'IMAGERIE

L'analyse des corrélations entre les différents paramètres nous a permis de mettre en exergue des associations statistiques entre la composition du tissu myocardique (reflété par l'étude des données paramétriques) et la morphologie ainsi que la fonction myocardique.
[CORRELATIONS 1-2]

En effet le T2 et le VEC étaient significativement corrélés avec l'ensemble des volumes ventriculaires et atriaux avec en particulier des coefficients de corrélation de Pearson entre le T2 et les volumes ventriculaires droit et gauche de $0,508$ et $0,453$ ($p < 0,0001$) et pour le VEC de $0,528$ et $0,391$ ($p < 0,0001$).

De plus le T2 présentait également des corrélations significatives avec deux composantes du strain 3D (longitudinal et circonférentiel) avec des coefficients de corrélation de Pearson respectivement de $0,245$ ($p = 0,022$) et $0,32$ ($p = 0,002$).

Enfin, la masse myocardique VG était également statistiquement corrélée avec le T2 et le VEC avec des coefficients de corrélation de Pearson respectivement de 0,467 ($p < 0,0001$) et 0,297 ($p = 0,006$) soutenant l'hypothèse d'un probable remodelage myocardique chez les patients drépanocytaires.

4. COMPARAISON DES DONNEES IRM ET ECHOGRAPHIQUES

Le recueil des données remnographiques et échographiques a été réalisé par deux opérateurs différents.

Les patients drépanocytaires bénéficiant le plus souvent dans un premier temps d'une échographie réalisée dans le service d'hospitalisation de jour puis d'une IRM dans un second temps. Le délai moyen entre les deux examens était de 7 +/- 2 mois dans notre étude.

L'analyse comparative des données fonctionnelles et morphologiques recueillies en IRM et échographie ne retrouvait globalement pas de différence statistiquement significative, confortant la relative concordance et fiabilité inter-observateurs de ces deux examens.

En effet, dans notre étude 57 patients drépanocytaires ont pu bénéficier à la fois d'une échographie et d'une IRM cardiaque.

La fonction et les volumes ventriculaires gauches étaient globalement comparables avec une FEVG moyenne mesurée en IRM à 59,32% contre 57,92% en échographie ($p = 0,22$) et un VTDVG moyen de 116,18 mL en IRM contre 78,96 mL échographie ($p = 0,11$).

La mesure des diamètres télédiastolique et télésystolique du VG ne retrouvait également pas de différence significative ($p = 0,31$ et $p = 0,15$).

Les mesures restaient également comparables concernant la mesure du 2D strain longitudinal (on notera un effectif assez réduit de 26 patients) avec une moyenne de -15,76% en IRM contre -18,46% en échographie ($p = 0,13$).

Néanmoins, la mesure de la masse myocardique VG a montré une différence statistiquement significative entre les deux examens, probablement imputable aux méthodes de contourage et de modélisation du tissu myocardique qui diffèrent entre ces deux examens. On retrouve une moyenne de 84,13 g/m² en IRM contre 107,6 g/m² en échographie (p = 0,01).

5. ANALYSE EN SOUS-GROUPES

L'un des objectifs principaux de notre étude était de rechercher des corrélations significatives et pertinentes entre les données IRM et les données cliniques et biologiques. Le recueil et l'analyse de ces données nous a permis dans un premier temps de mieux caractériser les patients drépanocytaires de notre population.

Dans un second temps nous avons réalisé deux sous-groupes de patients représentant chacun 10% de la population totale de patients drépanocytaires. Le premier groupe présentant les caractéristiques cliniques les plus défavorables et le second groupe les caractéristiques cliniques les moins péjoratives. [Tableau 4. ANALYSE EN SOUS-GROUPES]

Pour la composition de ces deux sous-groupes, nous nous sommes dans un premier temps intéressé aux données de la littérature afin de rechercher des critères biologiques et cliniques de gravité de maladie drépanocytaire.

L'étude de la littérature ne nous a pas permis de trouver des critères consensuels. En effet nous n'avons pas retrouvé d'études qui se sont intéressées à la gradation de la maladie drépanocytaire selon des critères biologiques notamment nous n'avons pas retrouvé de valeurs précises ou de valeurs seuils caractérisant la gravité de la maladie drépanocytaire.

Ainsi dans notre étude pour la composition de nos deux sous-groupes, nous avons pour chacune des données biologiques recueillies classés notre cohorte de patients drépanocytaires dans un ordre croissant. Pour exemple concernant le taux d'Hb totale, nous

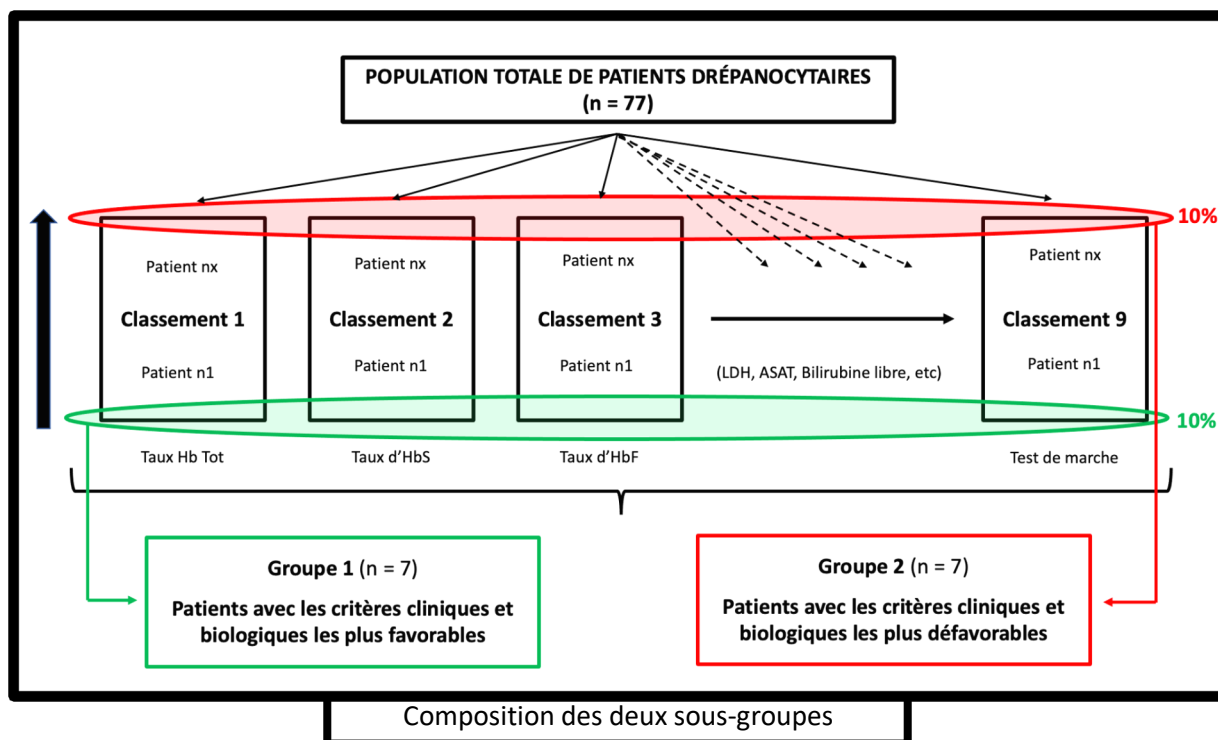
avons créé une liste croissante de patients du taux d'Hb le plus bas au taux d'Hb le plus élevé.

Par la suite, avons répété l'opération successivement pour l'ensemble des données cliniques et biologiques recueillies notamment les taux Hbs et HbF ; les taux de LDH, ASAT, bilirubine libre, réticulocytes (marqueurs d'hémolyse intravasculaire) ; le taux de DFG, la PAPs ainsi que le test de marche.

L'ensemble de ces opérations nous a alors permis de réaliser 9 classements de patients rangés par ordre croissant sur chacune des données recueillies.

Nous avons ensuite réalisé nos deux sous-groupes définitifs en regroupant d'un côté 10% de la population totale de patients drépanocytaires cumulant sur ces 9 classements, les valeurs les plus péjoratives et de l'autre 10% de la population totale de patients drépanocytaires présentant la clinique la plus favorable.

Plus précisément, le groupe de patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques les plus défavorables devaient présenter les taux d'HbS les plus hauts ; les taux d'HbF, de LDH, d'ASAT, de bilirubine libre, de DFG les plus bas ; les taux de réticulocytes et de PAPs les plus élevés ; un nombre plus important de patients présentant une désaturation durant le test de marche. Les patients du groupe avec la clinique la plus favorable devaient quant à eux présenter respectivement l'exact opposé pour chacune de ces données.



L'objectif étant dans un premier temps de rechercher des différences significatives en termes de morphologie et fonction cardiaque entre ces différents sous-groupes puis dans un second temps de voir si ces différences se traduisent également sur les données paramétriques qui, comme nous l'avons vu précédemment, sont le reflet de la modification intrinsèque du tissu myocardique.

Les effectifs restreints dans les différents sous-groupes ne nous ont pas permis d'objectiver des différences significatives sur l'ensemble des données morphologiques.

Néanmoins nous avons pu observer que ces différents sous-groupes présentaient des différences statistiquement significatives sur le VTDVG, la masse VG et le débit ventriculaire gauche avec des valeurs moyennes significativement plus élevées dans le groupe présentant les caractéristiques cliniques les plus péjoratives notamment pour le VTDVG la moyenne était de 147,71 mL/m² contre 98,29 mL/m² (p = 0,047), pour la masse VG de 114,71 g/m² contre 68,29 g/m² (p = 0,031) et pour le débit VG de 5,54 L/min/m² contre 3,6 L/min/m² (p = 0,001).

De plus l'analyse des données paramétriques nous a également permis d'objectiver des différences significatives entre ces différents sous-groupes. En effet les patients présentant

la clinique la plus péjorative avaient des valeurs moyennes de T1 et de VEC plus élevés respectivement de 1034,29 ms contre 981,67 ms ($p = 0,017$) et 40,67 % contre 27% ($p = 0,05$).

Néanmoins nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative concernant les valeurs moyennes du T2 entre ces différents sous-groupes même si les valeurs étaient plus élevées chez les patients présentant la clinique la plus péjorative 54,83 ms contre 52,5 ms ($p = 0,29$). Ce manque de significativité pouvant être liée à la taille de notre échantillon.

III. DISCUSSION

Dans la littérature peu d'études se sont intéressées à l'application clinique de l'IRM cardiaque chez les patients drépanocytaire et la plupart se sont limitées à la seule mesure de la surcharge ferrique myocardique chez les drépanocytaires multi-transfusés³⁰³¹.

C'est pourquoi dans cette étude prospective nous avons pris le parti de nous intéresser plus spécifiquement à l'IRM cardiaque de la façon la plus exhaustive possible et son application clinique pertinente dans la pratique clinique courante.

Dans cette étude prospective nous avons pu montrer dans un premier temps que les patients drépanocytaires présentaient en IRM une dilatation bi ventriculaire et bi atriale avec des fonctions ventriculaires gauche et droite relativement conservées, en concordance avec les données de la littérature³²³³, s'y associait également un hyperdébit VG pouvant être expliqué, comme nous l'avons vu plus haut, par l'anémie chronique présente chez les patients drépanocytaires.

En effet l'anémie chronique conduirait à une augmentation du débit cardiaque et à une diminution des résistances vasculaires périphériques. L'ensemble aboutissant à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone responsable d'une rétention d'eau et de sel causant dans les suites une augmentation de la pré charge cardiaque³⁴.

L'IRM cardiaque de par son excellente résolution spatiale permet une analyse segmentaire précise du tissu myocardique notamment du ventricule gauche.

Nous avons pu montrer dans notre étude que les patients drépanocytaires présentaient des fonctions ventriculaires droite et gauche relativement conservées mais une altération de la contractilité myocardique via l'étude du strain 3D.

³⁰ Ibrahim et al., « Assessment of Cardiac Iron Deposition in Sickle Cell Disease Using 3.0 Tesla Cardiovascular Magnetic Resonance ».

³¹ Meloni et al., « Cardiac Iron Overload in Sickle-Cell Disease ».

³² Kaur et al., « Cardiomyopathy in Sickle Cell Disease ».

³³ Niss et al., « Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease ».

³⁴ Westwood et al., « Myocardial Tissue Characterization and the Role of Chronic Anemia in Sickle Cell Cardiomyopathy ».

Ainsi, afin mieux caractériser la cardiomyopathie drépanocytaire et avec une étude sur une plus grande cohorte, on pourrait s'intéresser à la contractilité segmentaire pour déterminer si cette altération de contractilité est plus marquée en fonction du segment myocardique étudié et, en allant plus loin, de déterminer si ce segment myocardique atteint présente ou non une différence significative sur les données paramétriques sous tension à un remodelage segmentaire ou non du tissu myocardique. Ce que nous n'avons pas pu montrer dans notre étude de par notre échantillon restreint.

Par ailleurs, nous avons retrouvé chez ces patients drépanocytaires une augmentation significative du T2 et du VEC en rapport avec de probables modifications intrinsèques du tissu myocardique, présentant une composante œdémateuse et une fibrose interstitielle diffuse. Ces données d'imagerie étant en concordance avec les résultats d'études anatomiques et histologiques du tissu myocardique des patients drépanocytaires³⁵ mais également chez des souris drépanocytaires³⁶. Différents types de fibrose myocardique ont été décrites dans la littérature, des études autopsiques retrouvaient une fibrose myocardique diffuse mais aussi focale affectant le système conduction^{37,38}.

De plus ces modifications du tissu myocardiques sont dans notre étude également corrélés aux altérations morphologiques et fonctionnelles cardiaques des patients drépanocytaires, en concordance avec des données de la littérature. En effet une étude récente sur cohorte de patients drépanocytaires en comparaison à un groupe contrôle a retrouvé une association entre la dysfonction diastolique et la présence d'une fibrose myocardique diffuse déterminé par l'augmentation du VEC chez les patients drépanocytaires³⁹.

Dans notre analyse en sous-groupes, en nous intéressant dans un premier temps à la clinique des patients nous avons pu observer que les patients présentant la clinique la plus péjorative présentaient également des altérations morphologiques et fonctionnelles

³⁵ Darbari et al., « Circumstances of Death in Adult Sickle Cell Disease Patients ».

³⁶ Bakeer et al., « Sickle Cell Anemia Mice Develop a Unique Cardiomyopathy with Restrictive Physiology ».

³⁷ Desai et al., « Mechanistic Insights and Characterization of Sickle Cell Disease-Associated Cardiomyopathy ».

³⁸ James, Riddick, et Massing, « Sickle Cells and Sudden Death ».

³⁹ Niss et al., « Association between Diffuse Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Sickle Cell Anemia ».

cardiaque plus marquées notamment concernant les volumes et masse ventriculaire gauche, ainsi que le de débit cardiaque.

La différence entre ces deux sous-groupes restait également statistiquement significative dans l'étude des données paramétriques, retrouvant chez les patients avec la clinique la plus péjorative une augmentation du T1 et du VEC en faveur d'une fibrose interstitielle diffuse plus marquée chez ces patients. De nombreuses études dans la littérature ont pu montrer que l'augmentation du T1 et VEC est significativement corrélée à la présence de fibrose myocardique⁴⁰⁴¹. Le suivi de ces données paramétriques pourrait alors être utile en pratique clinique dans la détection précoce de l'atteinte cardiaque chez les patients drépanocytaires. De nouvelles études pourraient alors s'intéresser à l'évolution clinique des patients drépanocytaires en fonction de ces données paramétriques où à la recherche de valeurs seuils, pronostiques d'une évolution péjorative des patients.

Notre étude présente toutefois plusieurs limites, tout d'abord liées à la taille de notre échantillon et son caractère monocentrique. De plus, l'étude comparative a parfois été limitée, certains patients n'ayant pas pu bénéficier à la fois d'une échographie et d'une IRM cardiaque ou de l'ensemble des examens cliniques et biologiques notamment du test de marche (important facteur prédictif de mortalité en pratique clinique).

⁴⁰ Mewton et al., « Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance ».

⁴¹ Iles et al., « Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping ».

IV. CONCLUSION

La drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue dans le monde. Dans ce travail nous avons pu montrer que les patients drépanocytaires présentent une cardiomyopathie spécifique et probablement multifactorielle aboutissant à une dilatation bi ventriculaire et bi atriale avec des fonctions ventriculaire droite et gauche conservés.

L'étude des données paramétriques en IRM nous a permis une approche non invasive du tissu myocardique des patients drépanocytaires. Nous avons retrouvé une élévation significative du T2 et VEC en rapport une probable composante œdémateuse et fibrosante du tissu myocardique.

Nous avons retrouvé des associations statistiquement significatives entre les données paramétriques et fonctionnelles, en particulier entre le T2/VEC et les volumes ventriculaires, atriaux ainsi que la strain myocardique. L'analyse en sous-groupe nous a également permis de faire des liens entre l'évolution clinique péjorative des patients, l'altération morphologique cardiaque et le probable remodelage myocardique sous-jacent chez les patients drépanocytaires.

Le suivi clinique de ces différents paramètres d'imagerie pourrait alors être pertinent pour une détection précoce et non invasive de la cardiomyopathie drépanocytaire.

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kaul DK, Fabry ME. *In Vivo* Studies of Sickle Red Blood Cells. *Microcirculation*. janv 2004;11(2):153-65.
2. Charlot K, Romana M, Moeckesch B, Jumet S, Waltz X, Divialle-Doumido L, et al. Which side of the balance determines the frequency of vaso-occlusive crises in children with sickle cell anemia: Blood viscosity or microvascular dysfunction? *Blood Cells Mol Dis*. janv 2016;56(1):41-5.
3. Agrawal RK, Patel RK, shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in Sickle Cell Disease: Drug Review. *Indian J Hematol Blood Transfus*. juin 2014;30(2):91-6.
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 20 avr 2017;376(16):1561-73.
5. Renoux C, Connes P, Nader E, Skinner S, Faes C, Petras M, et al. Alpha-thalassaemia promotes frequent vaso-occlusive crises in children with sickle cell anaemia through haemorheological changes: Renoux et al. *Pediatr Blood Cancer*. août 2017;64(8):e26455.
6. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. *Blood*. 16 janv 2014;123(3):377-90.
7. Bardakdjian J, Wajcman H. Epidémiologie de la drépanocytose. *Rev Prat*. 2004;3.
8. Bender MA. Sickle Cell Disease. In: Adam MP, Ardingner HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
9. Wajcman H. Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. *Rev Prat*. 2004;5.
10. Douste-Blazy P. La loi relative à la politique de santé publique. *Santé Publique*. 2004;16(4):581.
11. Gomes E. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associés (1979-2010). :9.
12. ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte.
13. Fitzhugh C, Lauder N, Jonassaint J, Telen M, Zhao X, Wright E, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009;NA-NA.
14. Oliveira E, Gómez-Patino N. Falcemic cardiopathy. *Am J Cardiol*. mai 1963;11(5):686-8.
15. Falk RH. The Heart in Sickle Cell Anemia. *Arch Intern Med*. 1 sept 1982;142(9):1680.

16. Martin CR, Johnson CS, Cobb C, Tatter D, Haywood LJ. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* juill 1996;88(7):428-32.
17. Savale L, Maitre B, Bachir D, Galactéros F, Simonneau G, Parent F. Hypertension artérielle pulmonaire et drépanocytose. *Presse Médicale.* mars 2013;42(3):338-46.
18. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in Severe Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* août 2005;46(4):567-74.
19. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive Diagnosis of Ischemia-Induced Wall Motion Abnormalities With the Use of High-Dose Dobutamine Stress MRI: Comparison With Dobutamine Stress Echocardiography. *Circulation.* 16 févr 1999;99(6):763-70.
20. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, et al. Dobutamine Magnetic Resonance Imaging Predicts Contractile Recovery of Chronically Dysfunctional Myocardium After Successful Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* avr 1998;31(5):1040-8.
21. Kotanidis CP, Bazmpani M-A, Haidich A-B, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* nov 2018;11(11):1583-90.
22. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Clinically Suspected Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* mars 2008;51(10):1022-30.
23. Ichinose A, Otani H, Oikawa M, Takase K, Saito H, Shimokawa H, et al. MRI of Cardiac Sarcoidosis: Basal and Subepicardial Localization of Myocardial Lesions and Their Effect on Left Ventricular Function. *Am J Roentgenol.* sept 2008;191(3):862-9.
24. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* mai 2013;6(3):392-8.
25. Paul J-F. Évaluation des flux en imagerie par résonance magnétique cardiaque : l'imagerie de flux 4D. *Ann Cardiol Angéiologie.* nov 2020;69(5):273-5.
26. Meloni A, Puliyl M, Pepe A, Berdoukas V, Coates TD, Wood JC. Cardiac iron overload in sickle-cell disease. *Am J Hematol.* juill 2014;89(7):678-83.
27. Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, et al. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* mars 2016;9(3):243-52.
28. Westwood MA, Shah F, Anderson LJ, Strange JW, Tanner MA, Maceira AM, et al. Myocardial tissue characterization and the role of chronic anemia in sickle cell cardiomyopathy. *J Magn Reson Imaging.* sept 2007;26(3):564-8.

29. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* nov 2006;81(11):858-63.
30. Bakeer N, James J, Roy S, Wansapura J, Shanmukhappa SK, Lorenz JN, et al. Sickle cell anemia mice develop a unique cardiomyopathy with restrictive physiology. *Proc Natl Acad Sci.* 30 août 2016;113(35):E5182-91.
31. James TN, Riddick L, Massing GK. Sickle cells and sudden death: morphologic abnormalities of the cardiac conduction system. *J Lab Clin Med.* oct 1994;124(4):507-20.
32. Niss O, Fleck R, Makue F, Alsaied T, Desai P, Towbin JA, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood.* 13 juill 2017;130(2):205-13.
33. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol.* nov 2008;52(19):1574-80.

VI. LISTE DES TABLEAUX

A. TABLEAU 1. PARAMÈTRES D'ACQUISITION DES PRINCIPALES SÉQUENCES IRM

PARAMÈTRES D'ACQUISITION DES PRINCIPALES SÉQUENCES IRM	
Séquences Ciné SSFP (steady state free precession)	<p>Séquence en écho de gradient avec préservation de l'aimantation transversale résiduelle</p> <p>TE court = 1-3 ms et TR court = 30-40 ms, contraste T2/T1</p> <p>Épaisseur de coupes de 6-8mm tous les 6-8 mm (jointif de base à l'apex)</p> <p>Acquisition sur plusieurs cycles, synchronisation cardiaque et apnée de 10-12s</p> <p>Résolution temporelle 30-50 ms / FOV 350</p>
Séquences de cartographie T1	<p>Séquence MOLLI (Modified Look Locker Inversion Recovery)</p> <p>Acquisition à un temps fixe du cycle cardiaque (diastole), apnée de 10-12s</p> <p>Acquisition des images avec des TI croissants puis regroupées en 1 seule série</p> <p>Acquisition en coupes petit axe sur 3 niveaux : base, médio-ventriculaire, apical</p> <p>Correction des mouvements cardiaques (MOCO = motion correction)</p> <p>Image paramétrique calculée pixel par pixel à partir des images natives</p>
Séquence de cartographie T2	<p>Séquence SSFP modifiée (T2 prepared steady state free precession; T2p-SSFP)</p> <p>Acquisition à un temps fixe du cycle cardiaque (diastole), apnée de 10-12s</p> <p>Acquisition en coupes petit axe sur 3 niveaux : base, médio-ventriculaire, apical</p> <p>A chaque plan de coupe, acquisition de 3 images avec 3 TE différents (0 ms, 25 ms, 55 ms)</p> <p>Image paramétrique calculée pixel par pixel à partir des images natives</p>
Séquence de réhaussement tardif (LGE)	<p>Séquence en écho de gradient précédée d'une impulsion d'inversion (180°) permettant de maximiser le contraste T1</p> <p>Utilisation d'un TI optimal pour lequel le signal du myocardique s'annule, entre 250 et 400 ms</p> <p>Séquences acquises en vertical et horizontal long axe</p> <p>Résolution de 1,4-1,8 x 1,4-1,8 mm avec une épaisseur de coupe de 5 à 8 mm</p> <p>Acquisition entre 10 et 20 minutes après l'injection du produit de contraste</p>

B. TABLEAU 2. DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS DREPANOCYTAIRES

DESCRIPTION DE LA COHORTE DE PATIENTS DREPANOCYTAIRES DE NOTRE ETUDE							
		N	%	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Sexe	Homme	39/77	51%				
	Femme	38/77	49%				
Age		77/77	100%	43	12,07	19	68
Génétique	Drépanocytose SS	66/77	86%				
	Drépanocytose S-Bethalassémie	6/77	8%				
	Drépanocytose SC	4/77	5%				
	Drépanocytose S-Otibesti	1/77	1%				
Hémoglobine & Marqueurs d'hémolyse	Hb totale (g/dL)	64/77	83%	8,85	1,24	6,9	12,1
	HbA (%)	59/77	77%	19,06	19,77	0	80
	HbA2 (%)	59/77	77%	2,98	0,51	1,9	4,7
	HbC (%)	3/77	4%	43,56	2,71	40,4	45,3
	HbF (%)	59/77	77%	8,42	7,06	0,4	32,8
	HbS (%)	57/77	74%	65,79	16,87	23,3	88,9
	LDH (UI/L)	64/77	83%	515,22	242,69	169,8	1567,66
	ASAT (UI/L)	64/77	83%	52,27	24,23	22,96	179,44
	Billirubine Libre (µmol/l)	64/77	83%	12,9	11,34	1,7	53,17
	Hématies (Tera/L ou millions/mm ³)	64/77	83%	2,81	0,74	1	7,64
Réticulocytes (% des hématies totales)	64/77	83%	1,50%	0,25	0,36%	4,30%	
Test de marche	Désaturation (absence / <3min / >3min)	24/77	31%	Absence (n = 6) / <3min (n = 6) / >3 min (n = 10)			
	Distance Parcourue (m)	24/77	31%	532,87	60,36	420	639
Explorations Fonctionnelles Respiratoires	VEMS/CV (%)	35/77	45%	88,97	11,49	71	114
	CPT (%)	35/77	45%	75,31	12,66	55	110
	DLCO (%)	35/77	45%	56,3	15,83	24	91
Marqueurs d'hypertension pulmonaire (échographie)	PAPm (mmHg)	20/77	26%	28,5	6,49	19	46
	PAPs (mmHg)	43/77	56%	34,47	10,96	13	82
Fonction rénale	DFG (ml/min/1,73 m ²)	58/77	75%	97,86	35,47	10	151

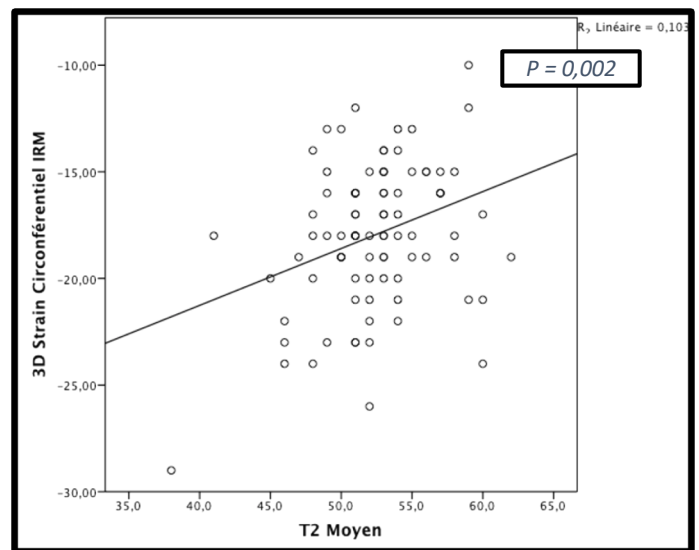
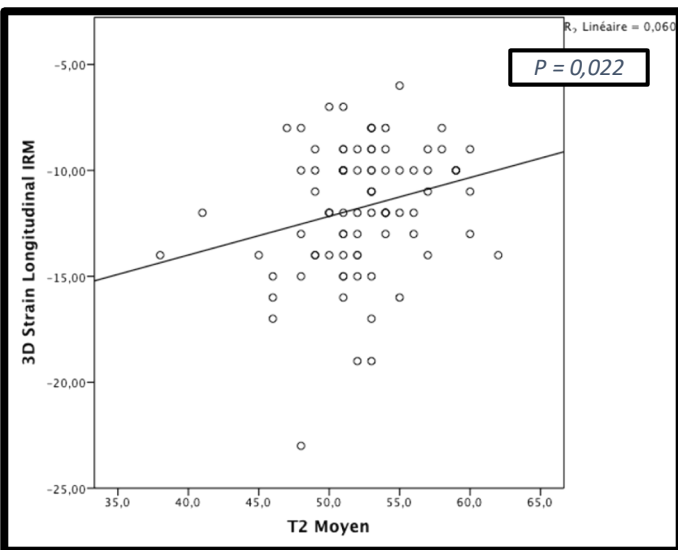
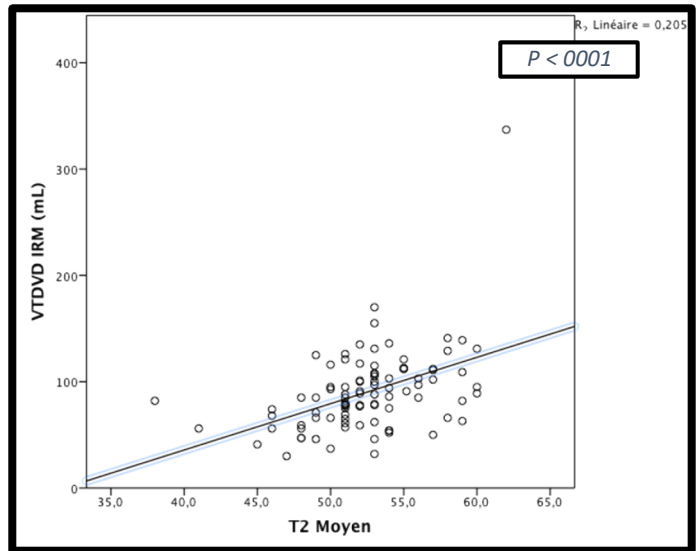
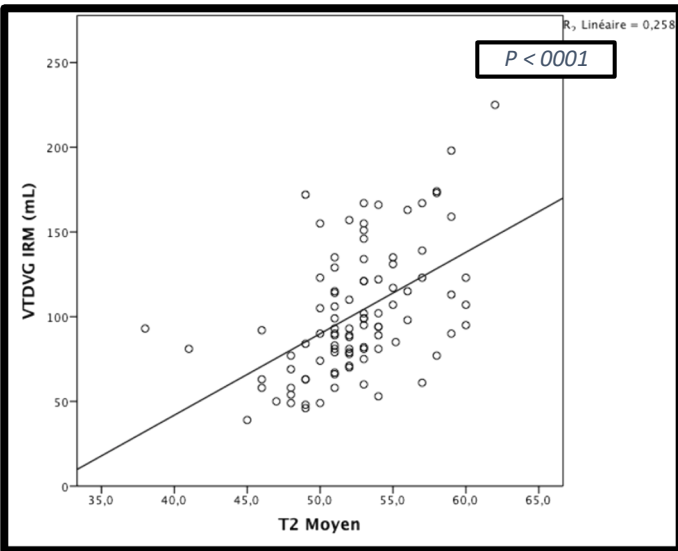
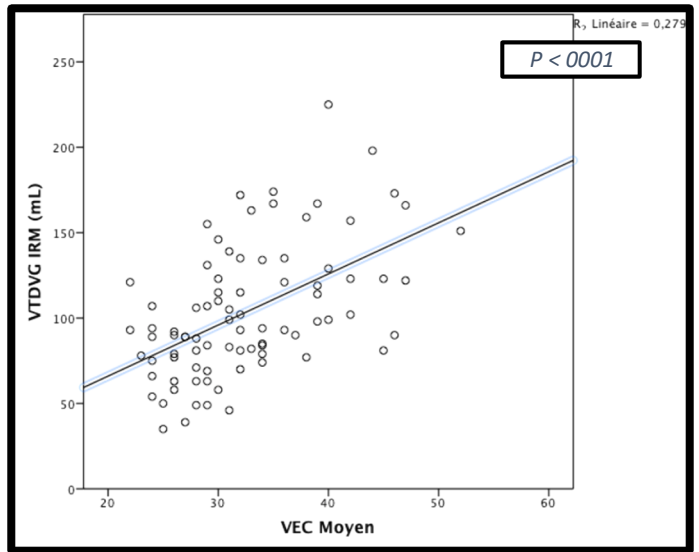
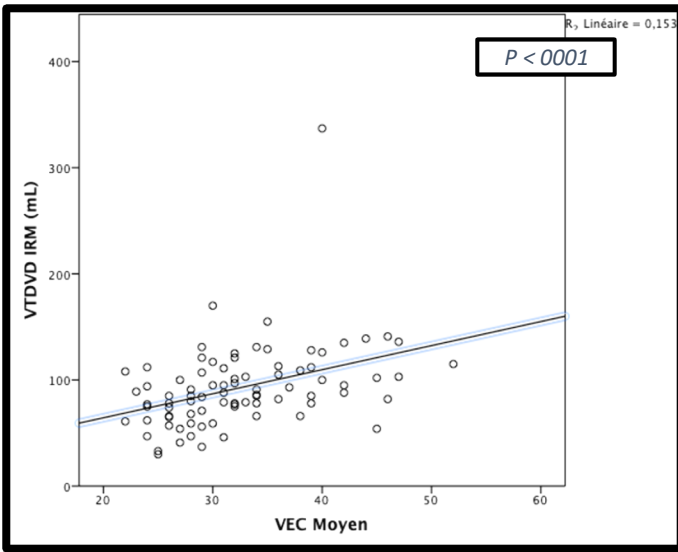
C. TABLEAU 3. DONNÉES IRM PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES VERSUS GROUPE CONTRÔLE

COMPARATIF DONNÉES IRM PATIENTS DRÉPANOCYTAIRES ET GROUPE CONTRÔLE														
		Patients drépanocytaires						Sujets contrôles						Degré de significativité (p)
		N	%	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	N	%	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum	
Sexe	Homme	39/77	51%					12/29	41%					
	Femme	38/77	49%					17/29	59%					
Age		77		43	12,07	19	68	29		57	12,07	26	73	0,001
Morphologie cardiaque IRM	FEVG (%)	77/77	100%	59,14	10,72	32	83	29/29	100%	65,31	10,37	47	83	0,009
	Débit VG indexé (L/min/m ²)	77/77	100%	4,3	1,44	1,31	10,92	29/29	100%	2,97	0,81	1,46	4,99	< 0,001
	VTDVG (mL/m ²)	77/77	100%	112,69	34,9	53	225	29/29	100%	64,52	15,73	35	95	< 0,001
	VTSVG (mL/m ²)	77/77	100%	48,3	23,97	16	136	29/29	100%	22,66	9,28	6	44	< 0,001
	DTDVG (mm)	77/77	100%	54,12	7,08	39	71	29/29	100%	44,14	5,67	30	55	< 0,001
	DTSVG (mm)	77/77	100%	32,6	8,95	16	55	29/29	100%	24,24	6,11	12	38	< 0,001
	Volume OG (diastole atriale) (mL/m ²)	77/77	100%	111,11	46,99	39	286	29/29	100%	60,34	21,87	22	124	< 0,001
	Masse VG indexé (g/m ²)	77/77	100%	81,29	28,28	45	198	29/29	100%	51,69	12,53	31	76	< 0,001
	FEVD (%)	77/77	100%	53,09	11,23	21	74	29/29	100%	58,43	8,97	46	75	0,26
	VTDVD (mL/m ²)	77/77	100%	99,68	38,39	32	337	29/29	100%	59,46	15,69	30	85	< 0,001
	VTSVD (mL/m ²)	77/77	100%	47,01	20,43	14	148	29/29	100%	24,89	8,6	10	41	< 0,001
	DTDVD (mm/m ²)	77/77	100%	38,66	9,63	23	67	29/29	100%	31,69	4,37	21	39	< 0,001
	DTSVD (mm)	77/77	100%	26,05	9,56	10	60	29/29	100%	17,72	4,66	10	27	< 0,001
	Epaisseur myocardique moyenne	77/77	100%	8,23	1,6	5	13	29/29	100%	7,8	1,47	5	11,5	0,187
Volume OD (diastole atriale) (mL/m ²)	77/77	100%	92,4	41,04	22	256	29/29	100%	55,41	18,31	20	95	< 0,001	
Strain myocardique	Strain Longitudinal 3D moyen (%)	70/77	90%	-11,11	2,35	-19	-6	28	97%	-13,89	3,47	-23	-8	< 0,001
	Strain Circonférentiel 3D moyen (%)	71/77	92%	-17,53	3,09	-29	-10	28	97%	-19,82	3,27	-26	-13	0,002
	Strain Radial 3D moyen (%)	71/77	92%	33,94	11,2	17	92	28	97%	39,36	13,86	19	91	0,46
Données paramétriques IRM	T1 myocardique natif (ms)	76/77	99%	989,61	60,01	673	1120	23	79%	997,43	40,66	930	1080	0,56
	T2 (ms)	72/77	94%	53,61	3,54	38	62	23	79%	48,61	2,73	41	53	< 0,001
	VEC (%)	65/77	84%	34,03	6,91	22	52	19	66%	27,42	2,55	24	34	< 0,001

D. CORRELATIONS-1

ANALYSE DES DIFFERENTES CORRELATIONS (<i>observé sur la population globale</i>)									
		VTDVG	VOG	VTDVD	VOD	Masse Myocardique	3D Strain Long	3D Strain Circonf	3D Strain Radial
T1	Corrélation de Pearson (r)	0,176	0,135	0,156	0,107	0,078	0,101	0,231	0,141
	Significativité (p)	0,82	0,183	0,127	0,292	0,447	0,342	0,27	0,181
	N	99	99	97	99	98	91	92	92
T2	Corrélation de Pearson (r)	0,508	0,398	0,453	0,368	0,467	0,245	0,32	-0,022
	Significativité (p)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,022	0,002	0,841
	N	95	95	93	95	94	87	88	88
VEC	Corrélation de Pearson (r)	0,528	0,424	0,391	0,18	0,297	0,154	0,093	0,069
	Significativité (p)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,014	0,006	0,179	0,414	0,548
	N	84	84	83	84	83	78	79	79

E. CORRELATIONS-2



F. TABLEAU 4. ANALYSE EN SOUS GROUPES

		ANALYSE EN SOUS-GROUPES										
		Patients présentant la clinique la plus péjorative					Patient présentant la clinique la plus favorable					Degré de significativité (p)
		N	Moyenne	Ecart Type	Maximum	Minimum	N	Moyenne	Ecart Type	Maximum	Minimum	
Données cliniques & Biologiques	Age	7	43,86	10,35	55	27	7	48,86	10,98	34	65	
	Sexe	7	4H (57%) / 3F (43%)				7	3H (43%) / 4F (57%)				
	Génétique	7	SS (86%) ; S/BetaThalassémie (14%)				7	SS (100%)				
	Hb totale (g/dL)	7	8,28	0,86	9,6	7	7	9,53	1,3	11,1	8,1	
	HbS (%)	7	64,28	19,58	85,1	28,9	7	64,47	6,14	72	54,7	
	HbF (%)	7	6,84	2,44	9,4	2,3	7	22,32	5,12	32,8	18	
	LDH (UI/L)	7	599,94	191,83	948,51	381,62	7	531,61	176,74	841,73	311,1	
	ASAT (UI/L)	7	55,17	17,17	90,69	35,57	7	47,26	11,5	65,2	31	
	Billirubine Libre (µmol/l)	7	13,87	9,68	32,23	4,25	7	9,39	6,48	23	3	
	Réticulocytes (% des hématies totales)	7	2,15	1,1	3,45	0,8	7	0,89	0,59	1,79	0,36	
	DFG (ml/min/1,73 m ²)	6	76,63	39,99	121,2	22	6	88,5	22,11	115,4	56,4	
	PAPs (mmHg)	6	49	17,78	82	32	6	28,67	2,8	32	25	
	Désaturation durant le test de marche > 3min	4	(n = 2)				4	(n = 1)				
Données morphologie IRM	VTDVG (mL/m ²)	7	147,71	43,27	225	90	7	98,29	40,08	53	155	0,047
	Masse VG indexé (g/m ²)	7	114,71	46,42	198	59	7	68,29	19,52	98	45	0,031
	Débit VG indexé (L/min/m ²)	7	5,54	0,88	7	4,07	7	3,6	0,88	5,42	2,94	0,001
Données paramétriques	T1	6	1034,29	26,08	1061	990	6	981,67	41,01	1026	916	0,017
	T2	6	54,83	4,7	62	50	6	52,5	1,87	55	50	0,29
	VEC	6	40,67	7,79	52	30	6	27	5,66	31	23	0,05

VII. RESUME

Étude de la cardiopathie drépanocytaire en IRM cardiaque
Résumé
<u>Introduction :</u> La drépanocytose est la maladie génétique la plus dans le monde touchant environ 500 millions de personnes, principalement en Afrique subsaharienne. La drépanocytose, maladie multi-systémique, présente une atteinte multi-organes (ostéo-articulaire, rénale, cérébrale...). L'atteinte cardiaque est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic de la maladie.
<u>Méthode :</u> Soixante-dix-sept patients drépanocytaires et 29 patients témoins ont été inclus de façon prospective et explorés en IRM cardiaque 1,5T. Le protocole IRM comprenait des séquences de ciné IRM, de relaximétrie (« mapping ») T1 et T2 ainsi que des séquences de rehaussement tardif après injection de gadolinium. Les fractions d'éjection ventriculaire, les volumes ventriculaires atriaux, les 3 composantes du strain et le VEC ont été mesurés en post traitement sur console dédiée. Les patients ont également bénéficié d'une échographie cardiaque, d'une évaluation clinique et biologique.
<u>Résultats :</u> Les patients drépanocytaires présentaient une augmentation significative des volumes ventriculaires gauche (112,69 mL/m ² vs 54,12 mm ; p < 0,001) et droit (64,52 mL/m ² vs 44,14 mm, p < 0,001). Les fonctions ventriculaires gauche et droite restaient relativement conservées (FEVG moyenne à 59,14% et FEVD à 53,09%) avec néanmoins une altération de la contractilité en comparaison au groupe témoin retrouvée par des réductions des strain myocardique longitudinal (-11,11% et -17,53% ; p < 0,001) et circonférentiel (-13,89% et -19,82% ; p = 0,002). En imagerie paramétriques, les patients drépanocytaires présentaient une augmentation significative du T2 (53,61 ms vs 48,61 ms ; p < 0,001) et du VEC (34,03% vs 27,42%, p < 0,001). Le T2 et le VEC présentaient des corrélations significatives avec les volumes ventriculaires droit (r ² = 0,508 et r ² = 0,528 ; p < 0,0001) et gauche (r ² = 0,453 et r ² = 0,391 ; p < 0,0001). Le T2 présentait également des corrélations significatives avec les strain longitudinal (r ² = 0,245 ; p = 0,022) et circonférentiel (r ² = 0,320 ; p = 0,002). L'analyse en sous-groupe retrouvait chez les patients avec la clinique la plus péjorative, une augmentation plus marquée du VTDVG (147,71 mL/m ² vs 98,29 mL/m ² ; p = 0,047), de la masse VG (114,71 g/m ² contre 68,29 g/m ² ; p = 0,031) et du débit VG (de 5,54 L/min/m ² vs 3,6 L/min/m ² ; p = 0,001).
<u>Conclusion :</u> Les patients drépanocytaires présentent une cardiomyopathie spécifique et probablement multifactorielle aboutissant à une dilatation bi ventriculaire et bi atriale avec des fonctions ventriculaire gauche et droite conservées. Cette cardiomyopathie est probablement sous tendue à un remodelage du tissu myocardique par des composantes œdémateuses et fibrosantes.
Disciplines : radiologie, cardiologie, hématologie
Mots-Clés : drépanocytose, cœur, IRM, échographie

Study of sickle cell heart disease in cardiac MRI

Abstract

Background :

Sickle cell disease is the most common genetic disease in the world affecting around 500 million people, mainly in sub-Saharan Africa. Sickle cell disease, a multi-system disease, presents multi-organ damage (osteo-articular, renal, cerebral, etc.). Cardiac involvement is recognized as a factor of poor prognosis.

Method :

Seventy-seven sickle cell disease patients and 29 control patients were prospectively included and explored by 1.5T cardiac MRI. The MRI protocol included cine MRI sequences, T1 and T2 relaxometry ("mapping") and late gadolinium enhancement sequences. Ventricular ejection fractions, atrial ventricular volumes, the 3 components of strain and ECV were measured post-processing on a dedicated console. The patients also benefited from a cardiac ultrasound, a clinical and biological evaluation.

Results :

Patients with sickle cell disease showed a significant increase in left ventricular volumes (112.69 mL/m² vs 54.12 mm; p < 0.001) and right ventricular volumes (64.52 mL/m² vs 44.14 mm, p < 0.001).

Left and right ventricular functions remained relatively preserved (mean LVEF at 59.14% and FEVD at 53.09%) with nevertheless an alteration in contractility compared to the control group found by reductions in longitudinal myocardial strain (-11.11 % and -17.53%; p < 0.001) and circumferential (-13.89% and -19.82%; p = 0.002).

In relaxometry, sickle cell disease patients showed a significant increase in T2 (53.61 ms vs 48.61 ms; p < 0.001) and ECV (34.03% vs 27.42%, p < 0.001).

T2 and ECV showed significant correlations with right ($r^2 = 0.508$ and $r^2 = 0.528$; p < 0.0001) and left ($r^2 = 0.453$ and $r^2 = 0.391$; p < 0.0001) ventricular volumes.

T2 also showed significant correlations with longitudinal ($r^2 = 0.245$; p = 0.022) and circumferential ($r^2 = 0.320$; p = 0.002) strain.

The subgroup analysis found in the most affected patients an increase in LVEDV (147.71 mL/m² vs 98.29 mL/m²; p = 0.047), LV mass (114.71 g/m² versus 68.29 g/m²; p = 0.031) and LV flow rate (5.54 L/min/m² versus 3.6 L/min/m²; p = 0.001).

Conclusion :

Sickle cell disease patients present a specific and probably multifactorial cardiomyopathy resulting in bi-ventricular and bi-atrial dilation with preserved left and right ventricular functions. This cardiomyopathy is probably due to remodeling of the myocardial tissue by edematous and fibrotic components.

Disciplines : radiology, cardiology, hematology

Keywords : sickle cell, heart, MRI, echography