



HAL
open science

Dilatation ventriculaire gauche au cours de la drépanocytose homozygote : évaluation de l'impact pronostic

Gary Dieusait

► To cite this version:

Gary Dieusait. Dilatation ventriculaire gauche au cours de la drépanocytose homozygote : évaluation de l'impact pronostic. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02505879

HAL Id: dumas-02505879

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02505879>

Submitted on 5 Feb 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°53

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Cardiologie et maladies cardiovasculaires

Dilatation ventriculaire gauche au cours de la drépanocytose
homozygote : évaluation de l'impact pronostic

Présentée et soutenue publiquement
le 18 avril 2019

Par

Gary DIEUSAIT

Né le 6 avril 1989 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Docteur Nadjib Hammoudi, PH

Jury :

M. Le Professeur Richard Isnard, PU-PH Président

M. Le Professeur Gérard Helft, PU-PH

M. Le Professeur Alain Cohen-Solal, PU-PH

M. Le Docteur François Lionnet, PH

Remerciements

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RICHARD ISNARD

Pour me faire l'honneur d'être le président de mon jury et pour m'avoir enseigné et transmis ses connaissances notamment en échocardiographie lors de mon stage en cardiologie à la Pitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GERARD HELFT

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury, et pour la qualité de son enseignement. Je vous remercie aussi pour l'encadrement des internes en tant que responsable du DES de cardiologie à Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN COHEN SOLAL

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury et pour m'avoir accueilli comme interne dans son service de Lariboisière où j'ai beaucoup appris.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANCOIS LIONNET

Pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury, pour son soutien, son aide, sa gentillesse, sa disponibilité et pour m'avoir permis d'accéder à sa base de données.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NADJIB HAMMOUDI

Pour me faire l'honneur d'être mon directeur de thèse, après avoir été mon directeur de mémoire. Cher Nadjib, c'est avec un sincère et profond respect que je te remercie pour m'avoir fait partager tes connaissances dans tous les domaines et m'avoir encadré dans ces deux travaux, avec toujours une grande sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OLIVIER STEICHEN

Pour son travail indispensable réalisé sur cette étude, son aide, et sa rigueur.

Je remercie mes parents, Lydia et Jacques Dieusait sans qui rien n'était possible, qui m'ont toujours soutenu dans mes études ainsi que dans ma vie et ce, même lorsque les temps étaient difficiles. Si j'en suis là à présent c'est grâce à vous, je suis très fier de vous avoir.

Je remercie ma petite sœur et maintenant docteur en chirurgie dentaire, Candice Dieusait, qui m'a maintes fois prouvé qu'avec de la persévérance et de l'obstination on y arrive toujours. Je suis extrêmement fier de toi Candice, je te soutiendrai toujours.

Je remercie Camille Martineau avec qui je partage ma vie, merci pour ta gentillesse, ton soutien, ta bonne humeur et ton amour.

Je remercie aussi tout particulièrement mon ancienne co-interne et amie, Nesrine Bouziri, qui m'a énormément aidé dans ce travail et sans qui rien n'aurait été possible.

Je remercie le Dr. Amel Mameri avec qui j'ai beaucoup appris lors de mon stage à La Pitié, et qui m'a beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail.

Je remercie le Dr. DUCLOS de me faire l'honneur de m'accueillir dans son service en tant qu'assistant de cardiologie au CH d'Argenteuil.

Je remercie aussi le Dr. (et ami) Stéphane Pichard pour m'avoir encadré lors de mon premier semestre et avoir été un exemple tant sur le plan personnel que professionnel. C'est avec un grand plaisir que je vais venir travailler avec toi au CH d'Argenteuil.

Je remercie tous les différents CCA et assistants que j'ai pu côtoyer et qui m'ont beaucoup appris tout au long de mon internat : Benjamin, Benoit, Alexis, Alix, Michel, Victor, Vuthy et Florent (votre aide sur Excel était indispensable).

Je remercie mes nombreux co-internes avec qui j'ai passé d'excellents moments tout au long de cet internat : Yoann K., Yoann M., Florence, Marine, Baptiste, Julien, Jules, Rith, Amelie, PA, Clotilde, Xavier, Amir.

Je remercie enfin mes amis : Tigran, Olivier, Léa, Benjamin, Damien, Amélie, Numa, Guillaume, Bruno, Arthur K., Arthur B., et Bastien.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	4
ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	6
MATERIELS ET METHODES	12
1. POPULATION	12
2. ÉCHOCARDIOGRAPHIES	13
3. DEFINITION DU CRITERE DE JUGEMENT ET DES MODES D'ANALYSE	14
4. STATISTIQUES	14
RESULTATS.....	16
1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	16
2. ÉTUDE CAS-TEMOINS	18
3. ÉTUDE DE LA COHORTE DIVISEE EN QUARTILES SELON LE VOLUME VG INDEXE.....	19
4. ÉTUDE SUR LE CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	23
5. ÉTUDE LONGITUDINALE PRELIMINAIRE DU REMODELAGE CARDIAQUE.....	27
DISCUSSION	30
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE.....	35

Abréviations

- A : onde A mitrale
- DTDi : diamètre télédiastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle
- DTSi : diamètre télésystolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle
- E : onde E mitrale
- e' latéral : vitesse maximale de déplacement protodiastolique de la portion latérale de l'anneau mitral
- e' septal : vitesse maximale de déplacement protodiastolique de la portion septale de l'anneau mitral
- FC : fréquence cardiaque
- FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
- HTA : hypertension artérielle
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IMC : indice de masse corporelle
- IT : insuffisance tricuspide
- LDH : lactate déshydrogénase
- MVGi : masse du ventricule gauche indexée à la surface corporelle
- Onde S : vitesse maximale de déplacement systolique de l'anneau tricuspide
- TAPSE : déplacement longitudinal du plan de l'anneau tricuspide
- VD : ventricule droit
- VG : ventricule gauche
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine
- Vmax IT : vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide
- VOGi : volume de l'oreillette gauche indexée à la surface corporelle
- VTDi : volume télédiastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle
- VTSi : volume télésystolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle

Introduction

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente dans le monde (1)(2). C'est une pathologie génétique de transmission autosomique récessive, causée par une mutation ponctuelle sur le gène de la bêta globine responsable de la substitution d'un acide glutamique par une valine (*Figure 1*).

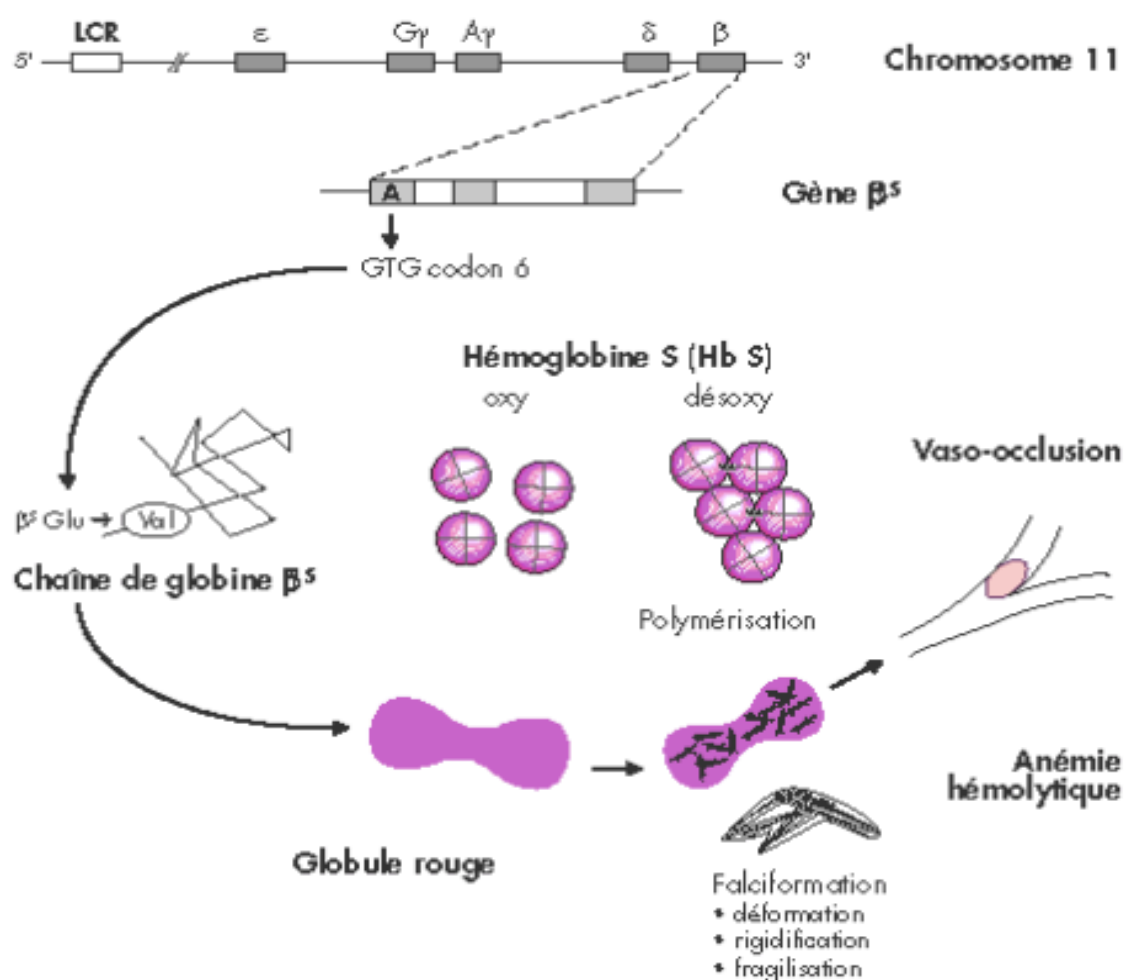


Figure 1 : Mutation du gène de la globine (3)

Cette hémoglobine anormale a tendance à se polymériser, cela entraîne une rigidité et une déformation des globules rouges qui adoptent une forme de faucille (*Figure 2*). Cette caractéristique physiopathologique explique que la pathologie est plus connue sous le nom d'anémie falciforme.

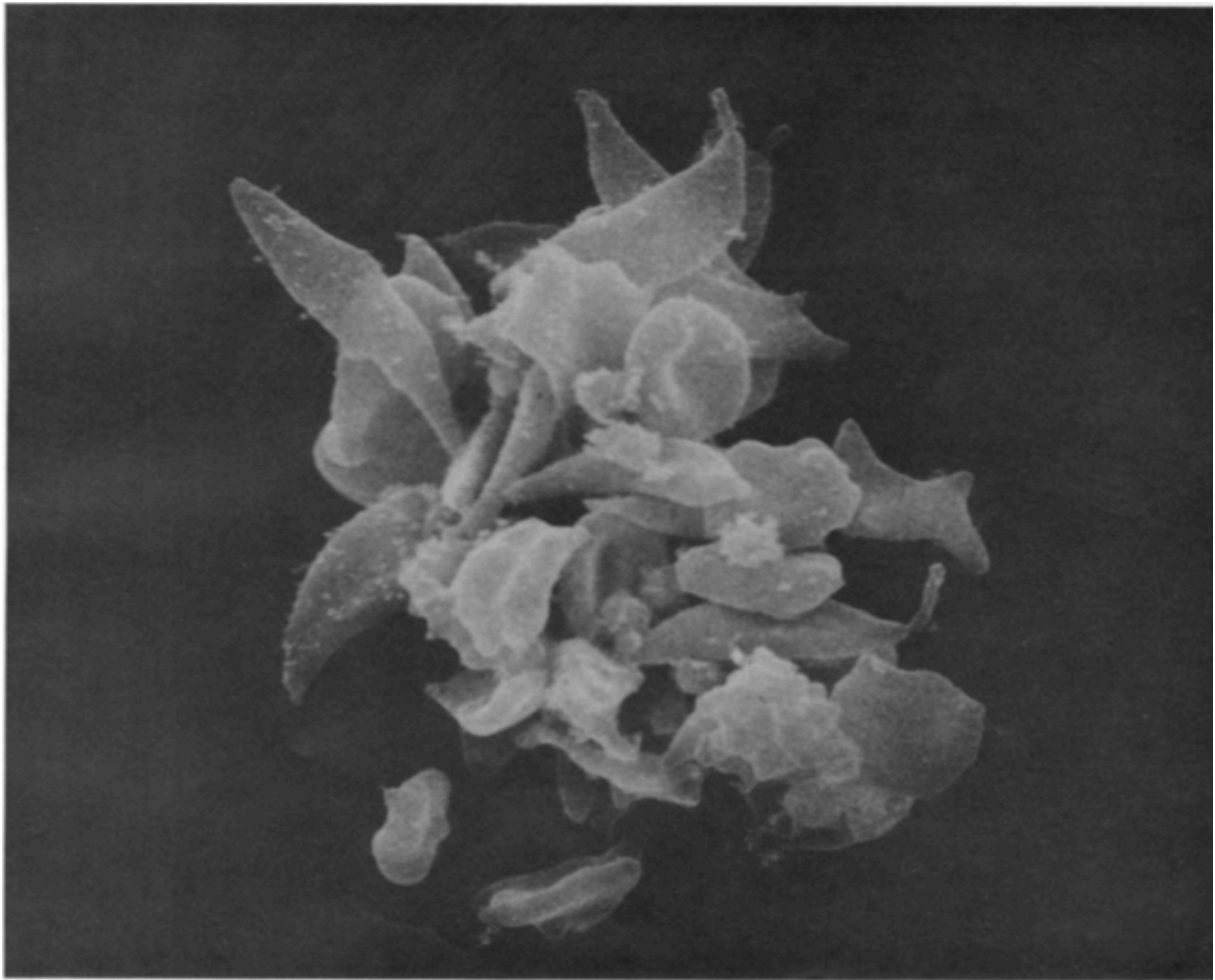


Figure 2 :Hématies falciformes au microscope électronique (x1380, (4))

Le terme de drépanocytose regroupe plusieurs syndromes drépanocytaires dits majeurs, le plus fréquent étant l'homozygotie SS qui touche environ 70% des patients drépanocytaires d'origine africaine. Le second syndrome drépanocytairre majeur est l'hétérozygotie composite SC (5), et le troisième est l'hétérozygotie S β -thalassémie résultant de l'association d'un allèle S muté ainsi que d'un allèle variable de β -thalassémie et dont le phénotype peut être variable selon le

type d'allèle thalassémique transmis (6). Les manifestations cliniques des patients SS et S β 0 sont similaires, ces 2 génotypes sont habituellement combinés dans les études cliniques. En revanche, il a été démontré que les patients de génotype SC ont des manifestations cliniques particulières, ces sujets doivent être étudiés séparément (7).

Dans certaines régions de l'Afrique Sub-Saharienne, il est estimé que 40 à 60% de la population est hétérozygote pour le gène de l'hémoglobine S ce qui suggère que 1 à 4% des nouveau-nés sont atteints de la maladie (8). En raison des flux migratoires, une étude récente a montré l'augmentation de la prévalence en Europe de l'ouest et sur le continent Américain (9).

L'épidémiologie de la drépanocytose s'explique en partie par son lien étroit avec le paludisme. Il a été observé depuis les années 1950 que la drépanocytose hétérozygote constitue un facteur protecteur contre le paludisme (10)(11). Une étude récente réalisée sur un modèle murin a montré que les souris exprimant un allèle muté S mourraient moins de neuro-paludisme par rapport aux souris témoins (12). On conçoit ainsi donc mieux pourquoi les cartes de distribution géographique des allèles drépanocytaires et des régions endémiques de paludisme se superposent (*Figures 3 et 4*), les patients hétérozygotes ayant une meilleure résistance au paludisme, donc une survie accrue et ainsi sont plus à même de transmettre l'allèle muté.

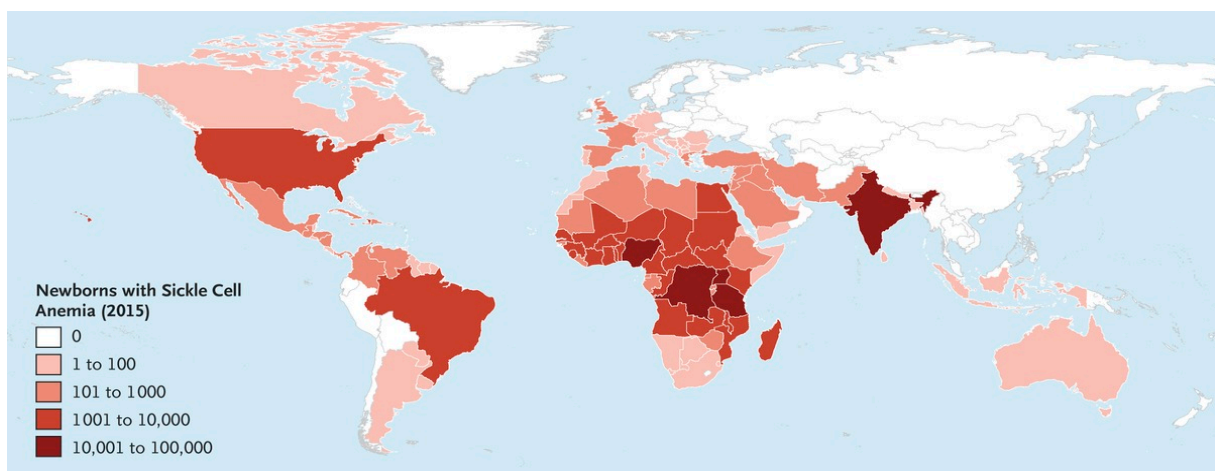


Figure 3 : Carte de répartition mondiale des nouveaux nés drépanocytaire (9)

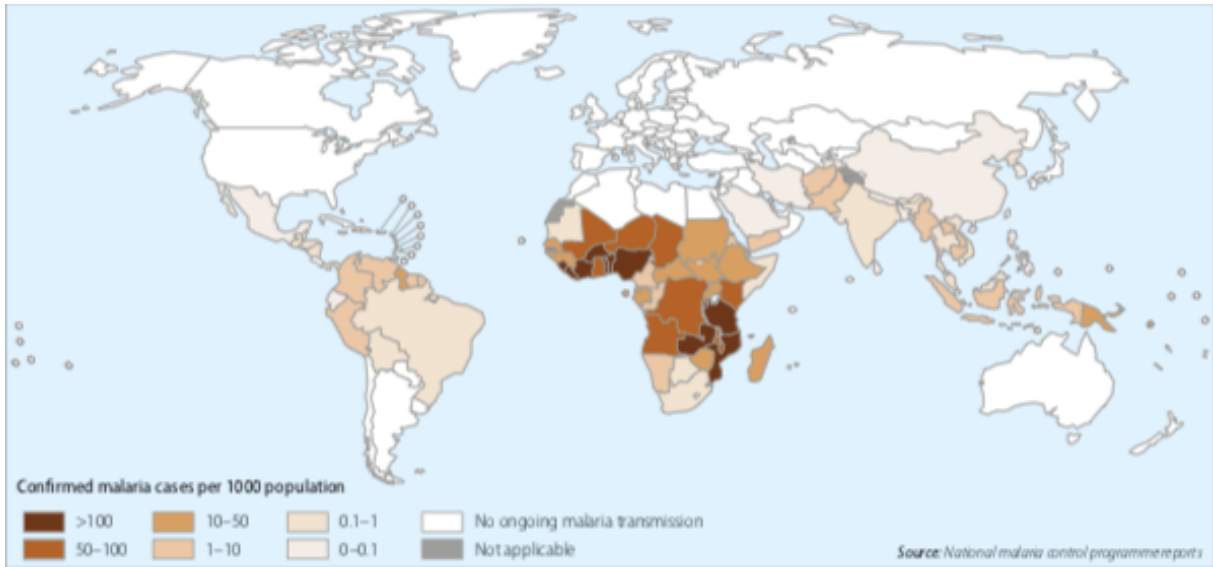


Figure 4 : Carte des zones endémiques du paludisme (OMS, 2014,(13))

La physiopathologie de la maladie est complexe. L'anémie hémolytique joue un rôle prépondérant dans l'apparition d'une dysfonction endothéliale (14). L'hémolyse, provoque le relargage de l'hémoglobine libre et l'arginine, limitant la biodisponibilité du monoxyde d'azote (15). Les phénomènes vaso-occlusifs sont secondaires à une obstruction de la microcirculation par les globules rouges déformés occasionnant des ischémies-reperfusions répétées à l'origine de stress oxydant (Figure 5) (16).

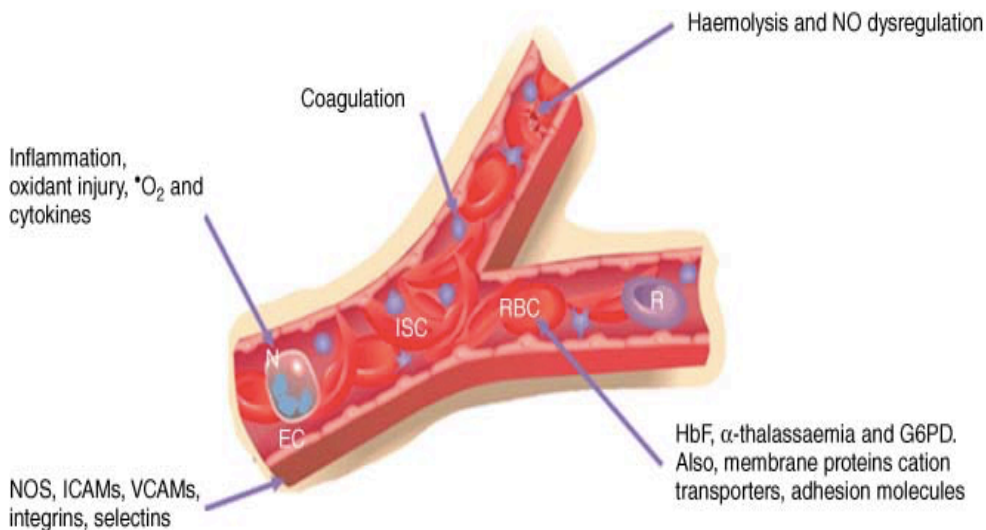


Figure 5 : Physiopathologie de la dysfonction endothéliale (17)

Les complications de cette maladie sont nombreuses. Les crises vaso-occlusives sont fréquentes et touchent principalement les extrémités souvent dès le plus jeune âge. Le syndrome thoracique aigu est une complication pulmonaire sévère, elle peut engager le pronostic vital. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent arriver chez l'enfant comme chez l'adulte jeune, ils sont responsables d'une morbidité importante. La drépanocytose peut générer d'autres complications, citons ici : l'atteinte rénale, le priapisme, les ulcères cutanées, la rétinopathie, l'ostéonécrose, les troubles ventilatoires restrictifs ou obstructifs, l'asplénie et les infections associées (16).

Dans les pays à hauts revenus, l'amélioration de la prise en charge médicale des patients ces 40 dernières années a permis de considérablement diminuer la mortalité infantile, de nos jours plus de 95% des patients atteignent l'âge adulte (18). Cependant la drépanocytose reste une maladie grave associée à une altération progressive de la fonction de plusieurs organes dont le cœur, les reins et les poumons (19)(20). L'espérance de vie des patients reste altérée, elle est de 67ans dans les séries les plus récentes (21). Les complications cardiaques sont la première cause de mortalité (22). Sur la base d'études non-invasives utilisant le pic de l'insuffisance tricuspide (IT) comme moyen d'évaluation, l'hypertension pulmonaire a longtemps été considérée comme étant une complication fréquente de la maladie atteignant environ un tiers des patients (23)(24). Cependant, une étude française récente utilisant le cathétérisme droit comme méthode diagnostique de référence a retrouvé une prévalence plus faible de seulement 6% chez ces malades. L'existence d'un hyperdébit explique en partie la mauvaise performance de l'IT comme approche mono-paramétrique de l'hémodynamique pulmonaire de ces patients (25). De nos jours le développement d'une insuffisance cardiaque à haut débit émerge comme une cause majeure de morbidité (26). La dysfonction diastolique est fréquente au cours de la drépanocytose, elle est estimée à environ 15 à 20% des patients (27)(28). De la même façon, plusieurs études invasives récentes ont documenté la fréquence de la dysfonction diastolique

du ventricule gauche (VG) chez ces patients (25)(29). La présence d'une dysfonction diastolique (27) représente un facteur de mauvais pronostic. La mise en évidence d'un dysfonctionnement cardiaque à un stade précoce est un véritable enjeu.

La dilatation des cavités cardiaques, tout particulièrement du VG, dans la drépanocytose, est connue depuis longtemps (30)(31)(32). Ce remodelage VG est fréquent et se développe dès l'enfance, il permet l'augmentation du volume d'éjection systolique (33) et représente l'un des principaux processus d'adaptation cardiaque à l'anémie chronique (34)(35)(36). D'abord adaptatif, l'augmentation de la taille du VG pourrait devenir mal adaptatif avec l'évolution de la maladie et annoncer l'évolution vers l'insuffisance cardiaque congestive. Dans de nombreuses cardiopathies le pronostic est étroitement relié à la taille du VG (37)(38)(39)(40). L'intérêt pronostic de ce paramètre facile à obtenir en routine n'a pas été spécifiquement étudié au cours de la drépanocytose.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la valeur pronostic de la dilatation VG chez les patients drépanocytaires homozygotes.

Matériels et Méthodes

1. Population

Les patients drépanocytaires homozygotes SS ou de génotype S β 0, suivis par le centre de référence de la maladie drépanocytaire de l'hôpital Tenon, à Paris et adressés entre le 25 Janvier 2007 et le 29 Décembre 2017 pour une échocardiographie dans notre laboratoire ont été considérés pour l'étude. Les critères d'exclusion comportaient l'âge de moins de 18 ans, la présence d'une valvulopathie au moins moyenne ou d'une prothèse valvulaire. Les échocardiographies ont été réalisées de manière systématique dans le cadre du suivi de routine de la pathologie. Les données cliniques comportaient le génotype, les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle (HTA), tabagisme actif, dyslipidémie), les antécédents principaux (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, fibrillation auriculaire, infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou au virus de l'hépatite C), les atteintes d'organes (insuffisance cardiaque avec ou sans dysfonction systolique, insuffisance rénale dialysée, présence d'une fistule artérioveineuse, cœur pulmonaire chronique), les complications de la drépanocytose (priapisme, ulcère, rétinopathie, ostéonécrose, syndrome thoracique aigu, crise vaso-occlusive, vasculopathie cérébrale) et les traitements (hydroxyurée lors de la première échographie, programme transfusionnel, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), programme de saignées). Les paramètres biologiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et comprenaient l'hémoglobine, le dosage des lactates déshydrogénases (LDH), la clairance de la créatinine et l'albuminurie. Le ratio albuminurie/créatininurie a été calculé, un ratio > 30 mg/mmol créatinine définissait une macro albuminurie.

Soixante sujets asymptomatiques et indemnes de maladies cardiaques ont été également inclus pour servir de témoins.

2. Échocardiographies

Les échographies ont été réalisées sur des échographes haut de gamme (Philipps IE33, General Electric Vivid 7 et 9). Toutes les échocardiographies ont été relues en aveugle par rapport aux données cliniques. Les mesures étaient réalisées selon les recommandations actuelles (41)(42). Elles comprenaient en mode temps-mouvement : les diamètres télédiastoliques du VG ; l'évaluation de la fonction du ventricule droit (VD) par la mesure du déplacement longitudinal du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) et la masse du VG indexée à la surface corporelle (MVG_i) en utilisant la formule recommandée (41)(42).

En mode 2 dimensions les mesures comprenaient : les volumes télédiastoliques du VG et de l'oreillette gauche en utilisant la méthode de Simpson Biplan, ces mesures ont été indexées à la surface corporelle (VTDi et VOG_i respectivement). Le diamètre de la chambre de chasse du VG a également été mesuré. La fraction d'éjection du VG (FEVG) a été calculée par la méthode Simpson Biplan. La variabilité des mesures échographiques des volumes VG dans la population drépanocytaire évaluée dans notre laboratoire a précédemment été publiée, elle est de l'ordre de 8% (43).

En mode Doppler pulsé les mesures comprenaient : la vitesse maximale de l'onde E mitrale ; l'intégrale temps vitesse au niveau de la chambre de chasse du VG afin de calculer le débit et l'index cardiaque.

En mode Doppler continu les mesures comprenaient : la vitesse maximale de l'IT (V_{max} IT) dans diverses incidences en prenant comme chiffre la valeur la plus élevée retrouvée.

En mode Doppler tissulaire les mesures comprenaient : les vitesses maximales de déplacement protodiastolique de l'anneau mitral en latéral (e' latéral) et septal (e' septal) qui étaient ensuite moyennées (e' moyen); la vitesse maximale de déplacement télésystolique de la portion latérale de l'anneau tricuspide (onde S).

Les mesures étaient effectuées 3 fois pour chaque paramètre puis moyennées afin de minimiser le risque d'erreur. Enfin si les patients avaient bénéficié de plusieurs échographies dans leur suivi, seules la première et dernière échographie en état stable étaient considérées pour l'étude.

3. Définition du critère de jugement et des modes d'analyse

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la valeur pronostic du VTDi du VG chez les patients drépanocytaires homozygotes. Le critère de jugement principal était composite et comprenait la mortalité toute cause et/ou un épisode d'insuffisance cardiaque congestive justifiant une hospitalisation.

4. Statistiques

Les paramètres mesurés sont présentés par des moyennes \pm déviations standards ou médianes et intervalles interquartiles. Les paramètres qualitatifs sont présentés en nombre et en pourcentage. Les données quantitatives ont été comparées en utilisant des tests-t, les variables qualitatives en utilisant le test de Fisher.

Les données échographiques des patients drépanocytaires ont été d'abord comparées aux données des 60 témoins. La population drépanocytaire a été ensuite répartie en quartiles selon le VTDi du VG. Considérant la différence bien documentée de VTDi en fonction du sexe (41), les quartiles de VTDi ont été déterminés séparément chez les hommes et les femmes de la cohorte. Les caractéristiques des patients du quartile supérieur de VTDi ont été comparées au reste de la population. Une régression logistique a été utilisée pour étudier les déterminants indépendants d'une dilatation du VG, les variables utilisées pour cette analyse sont celles associées à une dilatation du VG en analyse multivariée avec une valeur de $p < 0,20$.

L'analyse de l'impact du VTDi sur le critère de jugement principal a été effectuée en utilisant les courbes de Kaplan-Meier et un modèle multiparamétrique de Cox. Le logiciel MedCalc a été utilisé pour les analyses. Un résultat était considéré significatif si $p < 0,05$.

Résultats

1. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population étudiée

Sur un total de 531 patients examinés pendant la période de l'étude, 408 sujets homozygotes SS et 5 S β 0 ont été considérés pour être inclus. 114 patients ont été exclus compte tenu d'un génotype autre que SS ou S β 0, 4 patients ont été exclus en raison d'une valvulopathie (2 patients avec valves prothétiques, 1 patient avec une valvulopathie aortique, 1 patient avec une valvulopathie mitrale). Au total 413 patients soit 78% de la population initiale de patients ont été inclus. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le *Tableau 1*. L'âge moyen de la cohorte étudiée est de 30 ± 10 ans, elle est composée d'une majorité de femmes (n=263, 63%). Les patients ont relativement peu de facteurs de risques cardiovasculaires, 129 patients (30%) étaient traités par hydroxyurée, 56 patients (13%) étaient sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion et 33 patients (8%) bénéficiaient d'un programme d'échange transfusionnel. L'hémoglobine moyenne des patients était de $8,7 \pm 1,3$ g/dl.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population drépanocytaire étudiée

Population étudiée (n=413)	
Age (années) (moyenne ± DS)	30,2 ± 10
Sexe féminin= n (%)	263 (63%)
IMC (moyenne ± DS)	22 ± 3,5
SC (moyenne ± DS)	1,73 ± 0,2
PAS mmHg (moyenne ± DS)	115 ± 12,5
PAD mmHg (moyenne ± DS)	66,8 ± 9,3
PAM mmHg (moyenne ± DS)	82,3 ± 8,3
FC (moyenne ± DS)	75,4 ± 13
Antécédent pulmonaire (nombre, %)	
EP	27 (6%)
TVO/TVR	71 (17%)
Complications drépanocytaires (nombre, %)	
Priapisme	34 (23%)*
Ulcère	51 (12%)
Rétinopathie	194 (46%)
Ostéonécrose	87 (21%)
Vasculopathie cérébrale	38 (9%)
Syndrome thoracique aigu	199 (48%)
Facteurs de risque cardiovasculaires (nombre, %)	
HTA	44 (11%)
Dyslipidémie	0 (0%)
Tabac	21 (5%)
Traitement (nombre, %)	
Hydroxyurée	129 (30%)
Programme d'échange transfusionnel	33 (8%)
Saignées	21 (5%)
IEC	56 (13%)
Biologie	
Hb (g/dl)	8,7 ± 1,3
Ferritine (µg/L)	575 ± 1177
Réticulocytes (/mm ³)	273 452 ± 127 644
LDH (UI/L)	460 ± 248
Bilirubine totale (µmol/L)	49,1 ± 35,4
HbF %	11 ± 10
Créatinine (µmol/L)	62,8 ± 48,9
Clairance créatinine(ml/mn/1,73m ²)	144 ± 44,8
Albuminurie/créatinine urinaire (mg/mmol)**	28 ± 71
Micro albuminurie	93/255 (36,5%)
Macro albuminurie	44/255 (17,3%)

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard (DS) ou nombre (%)

*% des hommes

** n=255

IMC=indice de masse corporelle, SC=Surface corporelle, PAS=Pression artérielle systolique, PAD=Pression artérielle diastolique, PAM=Pression artérielle moyenne, FC=Fréquence cardiaque, EP=Embolie pulmonaire, TVO=Trouble ventilatoire obstructif, TVR=Trouble ventilatoire restrictif, HTA=Hypertension artérielle, IEC=Inhibiteur de l'enzyme de conversion, Hb=Hémoglobine, LDH=Lactate-déshydrogénases, HbF %=pourcentage d'hémoglobine foetale

2. Étude cas-témoins

Les caractéristiques générales et échocardiographiques des 413 patients drépanocytaires et des 60 témoins sont résumées dans le *Tableau 2*. L'âge et le sexe des patients n'étaient pas différents par rapport aux témoins. Les volumes, le diamètre télédiastolique et la masse VG des patients drépanocytaires étaient très augmentés par rapport aux témoins. Le VTDi des patients était en moyenne de 86 ± 21 ml/m², si bien que 340 (85%) patients avaient un VG dilaté et 178 (44%) un VG très dilaté (>80ml/m² chez les femmes et >100ml/m² chez les hommes) selon les recommandations européennes d'échocardiographie (44). La FEVG était significativement plus basse chez les patients par rapport aux témoins, cependant seulement 3% des sujets avaient une FEVG <50% et aucun patient n'avait une FEVG <35%. Les patients drépanocytaires étaient en hyperdébit principalement expliqué par l'augmentation du volume d'éjection systolique (+ 53% par rapport aux témoins), la fréquence cardiaque (FC) n'était que peu augmentée chez les patients (+ 10% par rapport aux témoins, seulement 4% des patients avaient une FC >100/min). Enfin, l'indice E/e' et la Vmax de l'IT étaient plus élevés chez les patients drépanocytaires.

Tableau 2: Cas-témoins, données échocardiographiques

	Patients (N=413)	Témoins (N=60)	p
Age (années)	30,2±10	31,5±9,9	0,06
Sexe féminin (%)	263 (63%)	35 (58%)	0,54
VTDi (ml/m²)	86±21	55±11	<0,0001
VG dilaté*	340 (85%)	12 (20%)	<0,0001
VG très dilaté**	178 (44%)	0 (0%)	<0,0001
DTDi (mm/m²)	31,7±3,6	28,2±2,5	<0,0001
MVGi (g/m²)	102±27	65±15	<0,0001
VOGi (ml/m²)	49±14	25±9	<0,0001
FEVG (%)	61±6	62±4	0,01
FEVG < 50%	13 (3%)	0 (0%)	0,4
IC (L/mn/m²)	4,2±1	3±0,5	<0,0001
FC	76±13	69±10	<0,0001
FC > 100/min	15 (4%)	0 (0%)	0,24
VESi (ml/m²)	52±13	34±6	<0,0001
E/e' moyen	7,3±2,3	5,2±1,3	<0,0001
Vmax IT (m/s)	2,5±0,3 ¹	2,2±0,2 ²	<0,0001

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard ou nombre (%)

* VTDi > 61ml/m² chez les femmes et > 75ml/m² chez les hommes

** VTDi > 80 ml/m² chez les femmes et > 100ml/m chez les hommes

¹ n= 387 ; ² n= 56

VTDi= Volume télédiastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle, VG=ventricule gauche, DTDi=diamètre télédiastolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle, MVGi=Masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle, VOGi=volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle, FEVG=Fraction d'éjection du ventricule gauche mesurée par la méthode Simpson biplan, IC=Index cardiaque, FC=fréquence cardiaque, VESi=volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle, E/e' moyen=rapport de l'onde E mitrale en Doppler Pulsé sur la moyenne de l'onde e' mitrale latérale et septale en Doppler Tissulaire, Vmax IT=vélocité maximale de régurgitation tricuspide.

3. Étude de la cohorte divisée en quartiles selon le volume VG indexé

Les quartiles étaient définis sur le VTDi du VG. Sur les 413 patients inclus le VTDi était mesurable chez 400 (97%) patients chez qui un VTDi > 110ml/m² définissait le quartile supérieur dans la population masculine, un VTDi > 90ml/m² définissait le quartile supérieur chez les patientes. Les patients du quartile supérieur de VTDi (Q4) ont été comparés aux autres patients (Q1-Q3), les résultats sont présentés dans les *Tableaux 3 et 4*.

Tableau 3 : Analyse en univariée des données clinico-biologique des groupes VTDi Q4 et VTDi Q1-Q3.

	n	VTDi Q1-Q3 N = 301	n	VTDi Q4 N = 99	P
Age (années)	301	29±10	99	28±8	0,18
Sexe féminin (%)	301	191 (63%)	99	63 (64%)	0,93
PAS (mmHg)	250	115±12	80	116±15	0,73
PAD (mmHg)	301	68±9	99	65±12	0,09
Hb (g/dl)	241	9,0±1,3	80	8,0±1,3	<0,0001
LDH (UI/L)	216	432±289	69	531±174	0,0006
Créatininémie (µmol/L)	218	57±20	73	56±18	0,87
Albuminurie/créatinine urinaire (mg/mmol)	183	19±51	65	44±89	0,04
Macroalbuminurie	183	25 (14%)	65	18 (28%)	0,01
HTA	301	28 (9%)	99	15 (15%)	0,15
IEC	301	28 (9%)	99	20 (20%)	0,007
Hydroxyurée	301	86 (29%)	99	20 (20%)	0,12
Programme d'échange transfusionnel	301	25 (8%)	99	6 (6%)	0,66

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard ou nombre (%)

PAS=Pression artérielle systolique, PAD=Pression artérielle diastolique, Hb=Hémoglobine, LDH=Lactate déshydrogénases, HTA=hypertension artérielle, IEC=Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Par rapport au reste de la population, les patients du quartile supérieur de VTDi présentaient un taux d'hémoglobine significativement plus bas et un taux de LDH plus élevé. La prévalence de macroalbuminurie et le taux de prescription d'IEC était également plus important chez ces patients avec un VG très dilaté. En analyse multivariée les déterminants cliniques de la dilatation VG étaient l'âge (odds ratio = 0,94, 95% d'intervalle de confiance : 0,90-0,98) et le taux d'hémoglobine (odds ratio = 0,52, 95% d'intervalle de confiance : 0,39-0,68).

Les données échocardiographiques sont présentées dans le *Tableau 4*. Les patients du quartile supérieur de VTDi présentaient un index cardiaque plus élevé que le reste de la population. Cet hyperdébit s'associait à une élévation peu marquée mais significative de la valeur absolue à la fois de l'indice E/e' et de la vitesse maximale de l'IT. Cependant il est important de souligner

que le nombre de patients ayant des valeurs d'IT et de E/e' atteignant les valeurs seuils définissant respectivement une élévation pathologique de la pression pulmonaire ($V_{maxIT} > 2,9\text{m/s}$) et des pressions de remplissages VG ($E/e'_{moy} > 14$) était similaire dans les 2 groupes. Par ailleurs, la FC étant plus basse chez les patients avec un VG très dilaté, l'élévation de l'index cardiaque chez ces patients s'expliquait par une augmentation franche du volume d'éjection systolique. La FEVG et les indices de fonction ventriculaire droite étaient identiques dans les 2 groupes. L'ensemble de ces données plaident en faveur d'un remodelage adaptatif du cœur.

Tableau 4 : Analyse en univariée des données échographiques des groupes VTDi Q4 et VTDi Q1-Q3.

	n	VTDi Q1-Q3 N = 301	n	VTDi Q4 N = 99	P
VTDi (ml/m ²)	301	77±15	99	111±15	<0,0001
VTSi (ml/m ²)	301	30±8	99	45±10	<0,0001
MVGi (g/m ²)	301	96±26	99	120±24	<0,0001
VOGi (ml/m ²)	301	45±12	99	57±14	<0,0001
IC (L/min/m ²)	301	4,1±1	99	4,8±1	<0,0001
VESi (ml/m ²)	301	47±10	99	66±10	<0,0001
FC	301	77±13	99	72±12	0,001
FEVG (%)	301	61±6	99	60±6	0,09
FEVG < 50%	301	10 (3%)	99	6 (6%)	0,24
E (cm/s)	301	92±19	99	99±21	0,001
A (cm/s)	301	56±18	99	56±17	0,83
E/A	301	1,8±0,6	99	1,9±0,7	0,02
TDE (ms)	301	159±47	99	165±41	0,29
E/e' moyen	286	7,1±2,1	90	7,8±2,3	0,009
E/e' moyen > 14	286	4 (1%)	90	0 (0%)	0,58
IT Vmax (m/s)	280	2,4±0,3	97	2,5±0,3	0,02
IT Vmax > 2,5 m/s	280	81 (29%)	97	47 (48%)	0,0007
IT Vmax > 2,9 m/s	280	13 (5%)	97	7 (7%)	0,48
TAPSE (mm)	301	26±5	99	27±5	0,01
Onde S (cm/s)	301	15±3	99	16±2	0,06

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard ou nombre (%)

VTDi et VTSi=Volume télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche indexé à la surface corporelle, MVGi=Masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle, VOGi=Volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle, IC=Index cardiaque, VESi=Volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle, FC=fréquence cardiaque, FEVG=Fraction d'éjection du VG mesurée par la méthode Simpson Biplan, E=Pic de vitesse de l'onde E mitrale, A=Pic de vitesse de l'onde A mitrale, TDE=Temps de décélération de l'onde E mitrale, e' moyen= Moyenne des pics de vitesse de l'onde E à l'anneau mitral latéral et septal en Doppler tissulaire pulsé, IT Vmax=Vitesse maximale de régurgitation tricuspide, TAPSE=Déplacement longitudinal de la partie latérale de l'anneau tricuspide, Onde S=Pic de vitesse de l'onde S à l'anneau tricuspide latéral en Doppler tissulaire pulsé.

4. Étude sur le critère de jugement principal

Le suivi médian était de 71 mois avec un intervalle interquartile de 25 à 106 mois. Sur les 413 patients, 33 patients (8%) ont présenté un évènement au cours du suivi, 12 patients sont décédés et 24 sujets ont présenté un épisode d'insuffisance cardiaque congestive. Le *Tableau 5* résume les résultats de l'analyse en univariée comparant les principales caractéristiques des patients ayant présenté un évènement à celles du reste de la cohorte.

Comparativement au reste de la cohorte, les patients ayant présenté un évènement étaient plus âgés, avaient un taux d'hémoglobine plus bas ainsi qu'une prévalence plus importante d'hypertension artérielle, de macroalbuminurie et de prescription d'IEC. Concernant les données échocardiographiques, le VTDi et l'index cardiaque étaient identiques dans les 2 groupes. En revanche, l'indice E/e' et la Vmax de l'IT étaient plus élevés dans le groupe des patients ayant présenté un évènement au cours du suivi.

Une analyse multivariée a été réalisée en intégrant le VTDi (forcé dans le modèle) ainsi que l'ensemble des paramètres associés en analyse univariée à la survenue d'un évènement clinique avec un $p < 0,20$. La régression logistique a montré que seuls le taux de créatinine plasmatique (odds ratio = 1,04, 95% d'intervalle de confiance : 1,01-1,06) et l'indice E/e' (odds ratio = 1,7, 95% d'intervalle de confiance : 1,3-2,3) étaient indépendamment associés à la survenue du critère principal de jugement.

Tableau 5 : Analyse en univariée des patients en fonction du critère de jugement principal.

	n	Décès/IC congestive (n = 33)	n	Pas d'évènements (n = 380)	P
Age (ans)	33	33 (26-45)	380	27 (21-33)	0,002
Sexe féminin n (%)		23 (70%)		238 (63%)	0,46
Hb (g/dL)	20	7 (6,5-9)	310	9 (8-10)	0,003
LDH (UI/L)	17	444 (354-742)	276	397 (313-532)	0,07
Créatininémie (µmol/L)	17	57 (44-97)	283	52 (45-63)	0,11
Macroalbuminurie, n (%)	15	6 (40%)	240	38 (16%)	0,03
HTA n (%)	33	12 (36%)	380	32 (8%)	<0,0001
IEC n (%)	33	12 (36%)	380	39 (10%)	0,0001
Hydréa n (%)	33	11 (33%)	380	100 (26%)	0,41
Programme transfusionnel n (%)	33	6 (18%)	380	27 (7%)	0,04
VTDi (ml/m²)	30	82 (71-101)	370	84 (71-99)	0,93
VTDi Q4, n (%)	30	7 (23%)	92	92 (25%)	1
VOGi (ml/m²)	30	54 (34-64)	363	45 (39-55)	0,25
FEVG (%)	29	61 (55-65)	369	61 (57-64)	0,62
E/e' moyen	24	8,1 (5,8-10,6)	353	7,0 (5,8-8,2)	0,03
IC (L/min/m²)	28	4,0 (3,5-5,0)	365	4,2 (3,6-4,9)	0,93
FC battement/min	33	72 (62-86)	380	74 (67-84)	0,62
Vmax IT (m/s)	32	2,7 (2,5-2,9)	355	2,4 (2,2-2,6)	0,0001

Résultats présentés en médianes et intervalle interquartile ou nombre (%)

Décès/IC congestive=patients ayant présenté le critère de jugement principal, Pas d'évènements=patients n'ayant pas présenté le critère de jugement principal, Hb=Hémoglobine, LDH=Lactate déshydrogénases, HTA=hypertension artérielle, IEC=Inhibiteur de l'enzyme de conversion, VTDi =Volume télédiastolique du VG indexé à la surface corporelle, VTDi Q4=patients du quartile supérieur le plus dilaté sur le VTDi, VOGi=Volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle, FEVG=Fraction d'éjection du VG mesurée par la méthode Simpson biplan, E=Pic de vélocité de l'onde E mitrale, e' moyen= Moyenne des pics de vélocité de l'onde E à l'anneau mitral latéral et septal en Doppler tissulaire pulsé, IC=Index cardiaque, FC=Fréquence cardiaque, Vmax IT=Vélocité maximale de régurgitation tricuspide.

L'analyse du taux de survie sans événement clinique selon la méthode de Kaplan-Meier des patients ayant un VG très dilaté (quartile supérieur de VTDi) confirme l'absence de différence par rapport au reste de la cohorte ($p=0,88$), *Figure 6*. Le taux de survie sans événement est quasiment superposable quelque soit le quartile de VTDi considéré ($p=0,80$), *Figure 7*. De la même façon, en décomposant le critère de jugement primaire de l'étude, les courbes de survie ($p=0,41$) et de survie sans insuffisance cardiaque congestive ($p=0,67$) ne sont pas significativement différentes chez les patients ayant un VG très dilaté comparativement au reste de la cohorte (respectivement *Figures 8 et 9*).

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier du taux de survie sans événement des patients du quartile supérieur de VTDi comparativement au reste de la cohorte

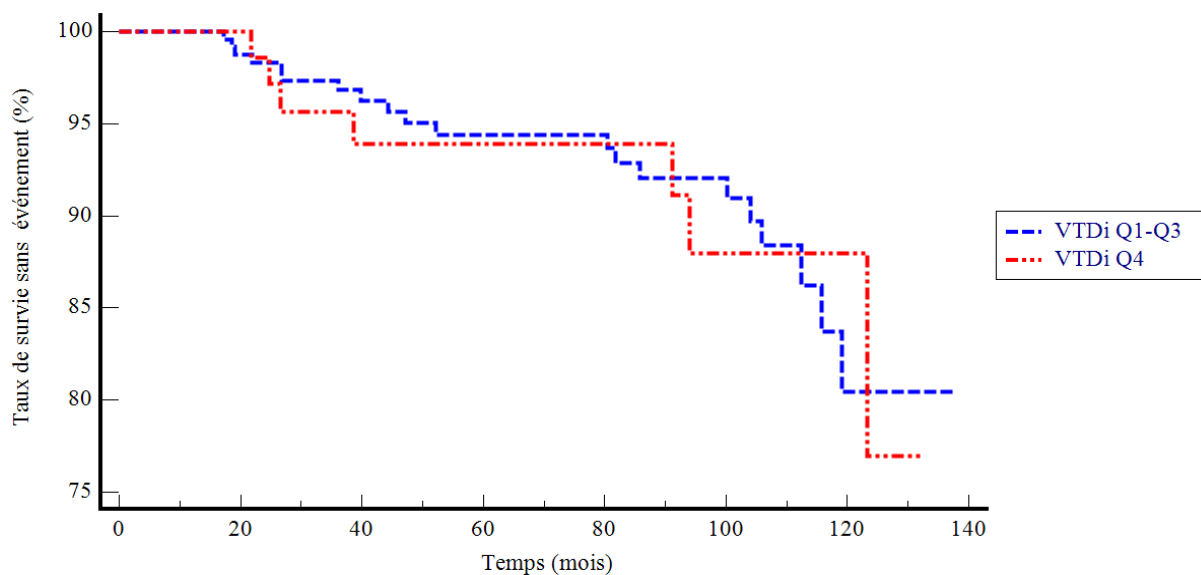


Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier du taux de survie sans événement des patients classés selon le quartile de VTDi

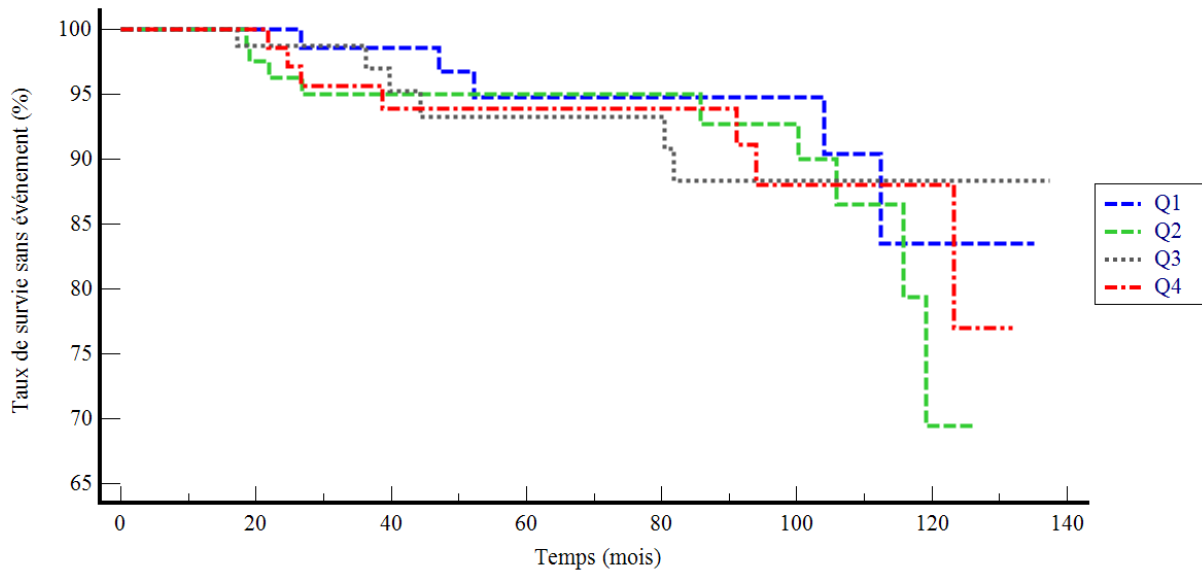


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier du taux de survie des patients du quartile supérieur de VTDi comparativement au reste de la cohorte

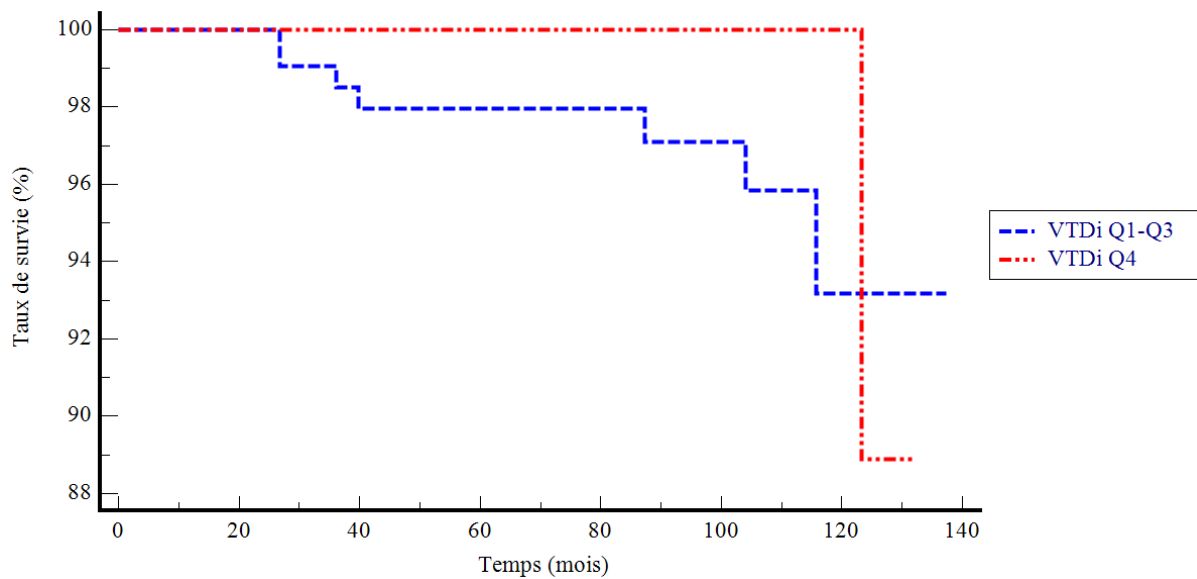
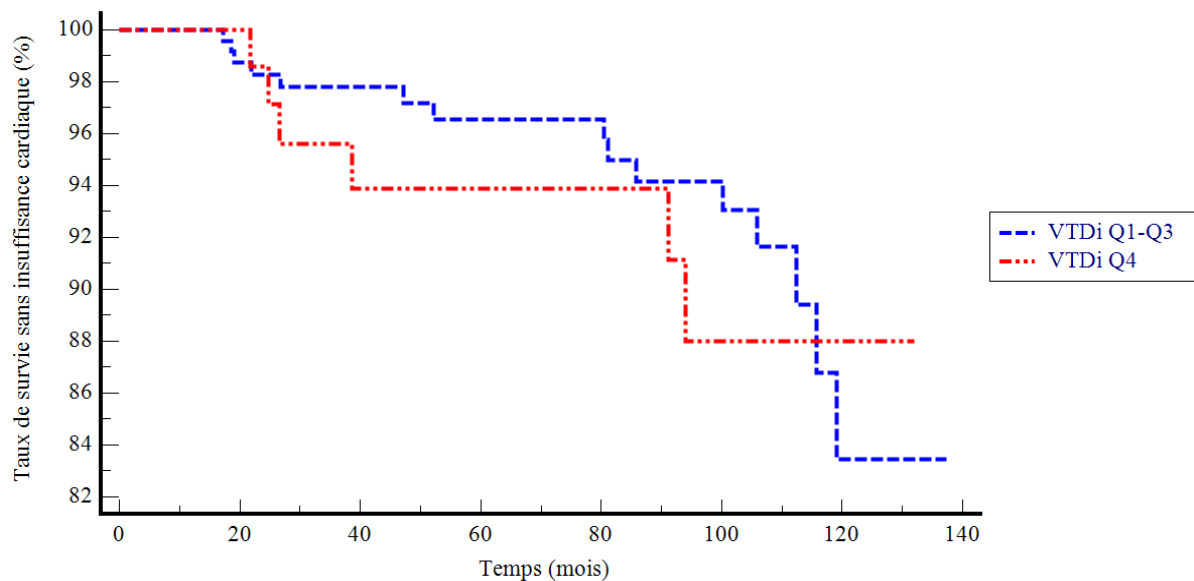


Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier du taux de survie sans insuffisance cardiaque des patients du quartile supérieur de VTDi comparativement au reste de la cohorte.

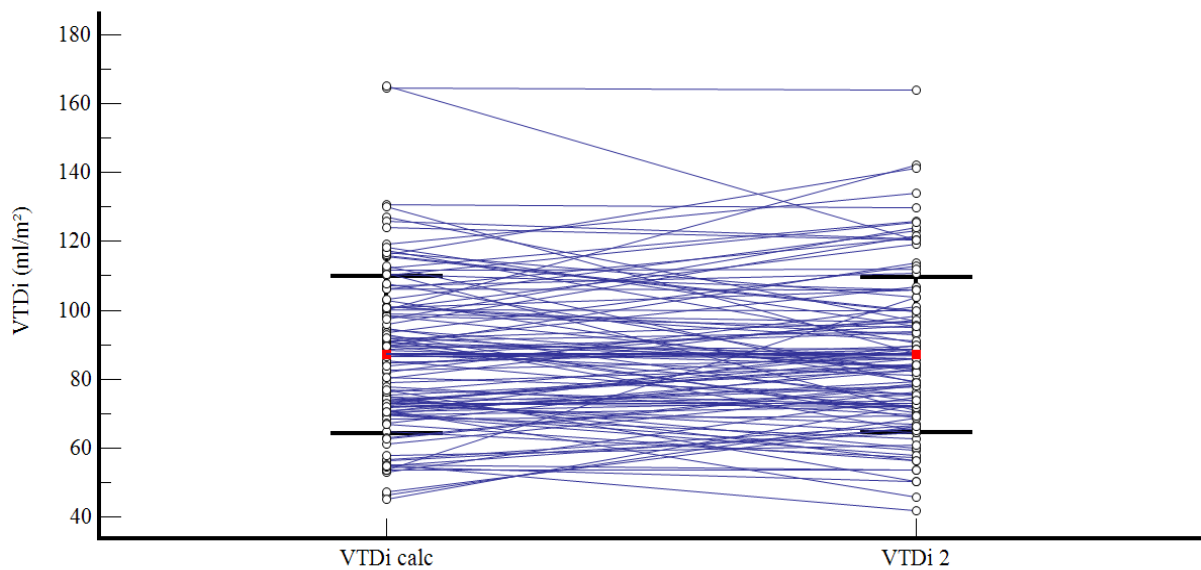


Enfin, l'analyse du taux survie sans événement selon un modèle multivarié de Cox intégrant à la fois le VTDi ainsi que les paramètres identifiés par l'analyse univariée présentée dans le *Tableau 5*, confirme les résultats de l'analyse en régression logistique. Le taux de créatinine plasmatique et l'indice E/e' sont les 2 paramètres indépendamment associés à la survie sans événement.

5. Étude longitudinale préliminaire du remodelage cardiaque

Parmi les 413 patients drépanocytaires inclus, 123 (30%) ont eu au moins 2 échocardiographies à au moins 1 an d'intervalle au cours du suivi. Le résultat très préliminaire de l'analyse des données de ces 123 patients est présenté ici. Le délai médian entre les deux échocardiographies était de 61 mois avec un intervalle interquartile de 36 à 85 mois. La *Figure 10* présente les données l'évolution individuelle du VTDi entre les 2 examens de chaque patient, bien que la valeur moyenne dans la population est restée remarquablement stable ($p=0,88$), un certain nombre de patients ont présenté des variations nettes du VTDi.

Figure 10 : Variation individuelle du VTDi entre 2 examens échographiques



VTDi calc= VTDi initial, VTDi 2=VTDi de l'échographie de suivi

Le *Tableau 6* résume les autres résultats de l'analyse univariée des données cliniques, biologiques et échographiques au moment des 2 différents examens. Globalement les valeurs moyennes des différents paramètres dans la population sont restées relativement stables, une analyse approfondie des variations à l'échelle individuelle est en cours.

Tableau 6 : Analyse longitudinale des données cliniques, biologiques et échographiques entre 2 examens échographiques de suivi (n=123)

	n	ETT initiale	ETT de suivi	P
Age (ans)	123	30±10	35±10	<0,0001
Hb (g/dL)	80	8,3±1,4	8,5±1,3	0,15
LDH (UI/L)	55	472±285	468±158	0,92
Créatininémie (µmol/L)	57	61±27	79±86	0,05
FC	116	73±13	74±13	0,43
PAS (mmHg)	34	114±14	114±10	0,99
PAD (mmHg)	34	66±9	67±8	0,67
VTDi (ml/m²)	116	87±23	87±22	0,78
VTSi (ml/m²)	115	35±12	34±12	0,14
MVGi (g/m²)	111	106±30	102±28	0,04
VOGi (ml/m²)	112	51±15	52±15	0,46
FEVG (%)	123	60±6	62±6	0,005
IC (L/min/m²)	110	4,2±1,0	4,1±0,9	0,11
VESi (ml/m²)	110	58,5±13,3	55,5±12,2	0,009
E/A	110	1,8±0,7	1,5±0,5	<0,0001
TDE (ms)	112	167±49	162±41	0,34
E/e' moyen	97	7,4±2,3	7,7±2,2	0,10
Vmax IT (m/s)	110	2,5±0,3	2,4±0,3	0,01

Résultats présentés en moyenne ± déviation standard ou nombre (%)

Hb=Hémoglobine, LDH=Lactate déshydrogénases, FC=Fréquence cardiaque, PAS=Pression artérielle systolique, PAD=Pression artérielle diastolique, VTDi=Volume télédiastolique du VG indexé à la surface corporelle, VTSi=Volume télésystolique du VG indexé à la surface corporelle, MVGi=Masse ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle, VOGi=Volume de l'oreillette gauche indexé à la surface corporelle, FEVG=Fraction d'éjection du ventricule gauche mesurée par la méthode Simpson biplan, IC=Index cardiaque, VESi=volume d'éjection systolique indexé à la surface corporelle, E/A=ratio des ondes E et A mitrales en Doppler pulsé, TDE=Temps de décélération de l'onde E mitrale, E/e' moyen=ratio de l'onde E mitrale en Doppler Pulsé sur la moyenne de l'onde e' mitrale latérale et septal en Doppler Tissulaire, Vmax IT=Vélocité maximale de régurgitation tricuspide.

Discussion

Dans ce travail incluant une large cohorte de patients drépanocytaires homozygotes avec un suivi médian de 71 mois nous avons montré que le VG de ces patients était souvent très dilaté et que cette dilatation cavitaire était principalement liée au degré d'anémie et à l'âge. De façon remarquable, le remodelage morphologique VG le plus important (quartile supérieur de dilatation cavitaire) n'était pas associé à l'altération fonctionnelle myocardique. Cette constatation est corroborée par l'absence de lien entre la dilatation VG et le pronostic de ces patients. Ainsi, ce remodelage morphologique VG apparaît comme un remodelage adaptatif en réponse à la maladie hématologique.

L'atteinte cardiaque de la drépanocytose est principalement attribuée à l'anémie chronique (45,46). La diminution de la capacité de transport de l'oxygène que provoque la réduction du taux d'hémoglobine constitue un stress majeur pour le système cardiovasculaire qui doit s'adapter à cette carence de transport et augmenter le débit cardiaque pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme (45,47). L'anémie induit une vasodilatation périphérique et une baisse prononcée des résistances périphériques (baisse de la post-charge), cela induit une rétention hydro-sodée par les reins qui conduit à une augmentation du volume plasmatique et de la pré-charge VG (48). Dans ce contexte de surcharge volumique chronique, on observe une dilatation des cavités cardiaques gauches (22). Selon la loi de Laplace, cette dilatation cavitaire induit une augmentation de la contrainte pariétale et provoque une hypertrophie modérée et proportionnelle compensatrice des parois du VG (hypertrophie excentrique) (50–52). Ainsi, le principal déterminant de l'hyper-débit cardiaque au cours de l'anémie chronique est représenté par l'augmentation du volume d'éjection systolique du VG lié aux modifications des conditions de charge du VG et à la dilatation cavitaire. La FC n'est habituellement que très modérément augmentée au cours de la drépanocytose (45,46,53). Nos résultats sont parfaitement concordants avec ces données de la littérature.

Le faible taux d'altération de la FEVG observé dans notre étude (3%) est également en accord avec les données de la littérature (23)(26)(54)(55)(56).

En revanche, au cours de l'évolution de la maladie, une altération de la fonction diastolique du VG observée dès l'enfance (51,57,58) est présente chez 15 à 20% des adultes drépanocytaires (59,60). Cette dysfonction diastolique représente un facteur de risque indépendant de mortalité (59). Les études invasives par cathétérisme cardiaque droit, confirment le caractère fréquent de l'élévation des pressions de remplissages VG. En effet, environ 50% des hypertensions pulmonaires observées chez les patients drépanocytaires est attribuée à une hypertension veineuse pulmonaire liée à une incompetence diastolique du VG (61–63). La physiopathologie de cette dysfonction diastolique reste peu claire, elle est attribuée usuellement à l'altération fonctionnelle VG elle-même secondaire à la surcharge volumique chronique secondaire à l'anémie (47,64). Cependant, comparativement à d'autres types d'anémies et à taux d'hémoglobine égal, il a été observé que le remodelage cardiaque rencontré chez les patients drépanocytaires était plus marqué (45). Au cours de la drépanocytose, les données actuelles soutiennent l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire délétère surajouté des épisodes répétés d'ischémie/reperfusion ainsi que de l'hémolyse intravasculaire chronique (26,47,65–68). Des travaux effectués chez l'enfant et l'adulte drépanocytaire ont documenté des anomalies de la micro circulation VG (69)(68)(70)(71)(51).

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients drépanocytaires, l'identification de la dysfonction cardiaque à un stade précoce est un enjeu important. Avant la présente étude il n'existait pas à notre connaissance d'étude évaluant spécifiquement le degré de dilatation VG comme marqueur d'altération fonctionnelle myocardique en lien potentiel avec le pronostic.

Cet indice morphologique est pourtant facile à mesurer et il a été largement rapporté de façon concordante que le degré de dilatation VG permettait de stratifier le pronostic des cardiomyopathies (72)(73)(74)(75). Compte tenu de ces éléments et du fait que le principal

mécanisme d'adaptation à la maladie hématologique est la dilatation cavitaire (76)(77)(78), nous avons émis l'hypothèse que le volume VG pourrait être pertinent chez ces patients. Ainsi, un VG dilaté reflétant une maladie hématologique chronique plus sévère aurait tendance à présenter plus de stigmates d'altérations fonctionnelles et pourrait permettre de stratifier le pronostic. Alors que les patients inclus dans notre travail présentaient une dilatation cavitaire franche, les patients du quartile supérieur de VTDi ne présentaient pas de stigmates d'altération fonctionnelle VG plus marqués comparativement au reste de la cohorte. Ces résultats ont été corroborés par les données du suivi qui n'ont pas identifié de lien entre le volume VG et la survenue d'événements cliniques (décès et insuffisance cardiaque congestive). Les courbes de survies sans événements sont quasiment superposables dans les différents quartiles de VTDi.

Ainsi le remodelage morphologique VG chez le patient drépanocytaire homozygote serait un mécanisme d'adaptation physiologique sans signification pathologique spécifique propre dans cette population. Un parallèle intéressant pourrait être fait avec le remodelage cardiaque du sportif d'endurance chez lequel un remodelage cardiaque proche de celui rencontré chez le patient drépanocytaire est observé, à savoir une dilatation et hypertrophie excentrique du VG et une nette dilatation de l'oreillette gauche (79)(80).

Contrairement aux modifications morphologiques VG, l'élévation de E/e' comme indice de dysfonction diastolique et le taux de créatininémie plasmatique ont été identifiés comme facteurs pronostics indépendants dans notre cohorte. Ces données sont en accord avec la littérature (62)(81)(18). Dans notre cohorte le lien entre le pic d'insuffisance tricuspидienne et le pronostic a été identifié en analyse univariée mais pas en multivariée.

Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre travail constitue une limite. Par ailleurs, certaines données, notamment biologiques, sont manquantes pour de nombreux patients et n'ont pas pu être exploitées dans ce travail. Malgré un suivi médian de plus de 70 mois, nous avons observé relativement peu d'évènements cliniques. Bien que la cohorte de patients soit relativement jeune, cela souligne la qualité de la prise en charge moderne de la maladie drépanocytaire et un suivi à plus long terme de ces patients est en cours. Enfin, l'analyse des modifications longitudinales des paramètres myocardiques dont nous disposons pour un sous-groupe des patients mérite d'être affinée.

Conclusion

Les patients drépanocytaires homozygotes présentent une dilatation franche du VG. Cependant le degré de dilatation cavitaire n'est pas corrélé à l'altération fonctionnelle myocardique ni au pronostic à moyen terme. Dans cette population, le remodelage morphologique VG paraît être adaptatif et ne semble pas avoir de signification pathologique spécifique.

Bibliographie

1. Chisholm B, Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. The History and Geography of Human Genes. *J Asian Stud.* mai 1995;54(2):490.
2. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 3 juin 2010;115(he):4331-6.
3. Elion J, Labie D. Molecular and cellular pathophysiologic bases to the treatment of sickle cell disease. *Hématologie.* 14 juin 1996;2(6):499-510.
4. Eagle K, Doll DC. Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 14 janv 1993;328(2):105-105.
5. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* sept 2003;17(3):167-78.
6. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *The Lancet.* sept 1997;350(9079):725-30.
7. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, et al. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica.* 1 août 2012;97(8):1136-41.
8. Aliyu ZY, Gordeuk V, Sachdev V, Babadoko A, Mamman AI, Akpanpe P, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary artery systolic hypertension among sickle cell disease patients in Nigeria. *Am J Hematol.* juin 2008;83(6):485-90.
9. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *The Lancet.* janv 2013;381(9861):142-51.
10. Allison AC. Protection Afforded by Sickle-cell Trait Against Subtertian Malarial Infection. *Br Med J.* 6 févr 1954;1(4857):290-4.
11. Williams TN. Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Curr Opin Microbiol.* août 2006;9(4):388-94.
12. Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora Â, Palha NR, et al. Sickle Hemoglobin Confers Tolerance to Plasmodium Infection. *Cell.* avr 2011;145(3):398-409.
13. World Health Organization, Global Malaria Programme. World malaria report 2014. [Internet]. 2014 [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/
14. Morris CR. Mechanisms of Vasculopathy in Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Hematology.* 1 janv 2008;2008(1):177-85.
15. Wood KC, Hsu LL, Gladwin MT. Sickle cell disease vasculopathy: A state of nitric oxide resistance. *Free Radic Biol Med.* avr 2008;44(8):1506-28.
16. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet.* déc 2010;376(9757):2018-31.
17. Steinberg MH, Verhovsek MM. Sickle Cell Disease as a Multi-Factorial Condition. In: John Wiley & Sons Ltd, éditeur. eLS [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cité 7 janv 2019]. p. 1-10. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0006021.pub3>
18. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years: SCD in the Last 40 Years. *Am J Hematol.* janv 2016;91(1):5-14.
19. 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.
20. Chaturvedi S, Ghafari DL, Jordan N, Kassim A, Rodeghier M, DeBaun MR. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol.* sept 2018;93(9):1153-60.
21. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood.* 8 sept 2016;128(10):1436-8.

22. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C. Mortality Rates and Age at Death from Sickle Cell Disease: U.S., 1979–2005. *Public Health Rep.* mars 2013;128(2):110-6.
23. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 26 févr 2004;350(9):886-95.
24. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol.* juill 2006;134(1):109-15.
25. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A Hemodynamic Study of Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 7 juill 2011;365(1):44-53.
26. 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.
27. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic Dysfunction Is an Independent Risk Factor for Death in Patients With Sickle Cell Disease. *J Am Coll Cardiol.* janv 2007;49(4):472-9.
28. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, et al. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis.* mars 2015;108(3):156-62.
29. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 1 janv 2012;39(1):112-8.
30. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The Heart in Sickle Cell Anemia. *Chest.* nov 1995;108(5):1214-9.
31. Ahmed S, Siddiqui AK, Sadiq A, Shahid RK, Patel DV, Russo LA. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol.* juill 2004;76(3):195-8.
32. Naoman SG, Nouraie M, Castro OL, Nwokolo C, Fadojutimi-Akinsiku M, Diaz S, et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* janv 2010;89(1):61-6.
33. Adjagba PM, Habib G, Robitaille N, Pastore Y, Raboisson M-J, Curnier D, et al. Impact of sickle cell anaemia on cardiac chamber size in the paediatric population. *Cardiol Young.* juill 2017;27(05):918-24.
34. Zilberman MV, Du W, Das S, Sarnaik SA. Evaluation of left ventricular diastolic function in pediatric sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* juin 2007;82(6):433-8.
35. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, et al. Evaluation of Left Ventricular Systolic Function in Pediatric Sickle Cell Anemia Patients Using the End-Systolic Wall Stress-Velocity of Circumferential Fiber Shortening Relationship. *J Am Coll Cardiol.* juin 2006;47(11):2283-8.
36. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. *J Am Coll Cardiol.* mars 2012;59(13):1123-33.
37. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fqnarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* sept 1993;72(9):672-6.
38. Hammermeister KE, Fisher L, Kennedy W, Samuels S, Dodge HT. Prediction of late survival in patients with mitral valve disease from clinical, hemodynamic, and quantitative angiographic variables. *Circulation.* févr 1978;57(2):341-9.
39. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation.* janv 1994;89(1):68-75.
40. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated

- Cardiomyopathy Receiving Tailored Medical Treatment. *J Am Coll Cardiol.* mars 2011;57(13):1468-76.
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2015;28(1):1-39.e14.
 42. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* déc 2016;17(12):1321-60.
 43. Hammoudi N, Arangalage D, Djebbar M, Stojanovic KS, Charbonnier M, Isnard R, et al. Subclinical left ventricular systolic impairment in steady state young adult patients with sickle-cell anemia. *Int J Cardiovasc Imaging.* oct 2014;30(7):1297-304.
 44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* janv 2015;28(1):1-39.e14.
 45. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J.* mars 1972;83(3):415-26.
 46. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. *J Am Coll Cardiol.* mars 2012;59(13):1123-33.
 47. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl.* 18 juin 2016;387(10037):2565-74.
 48. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J.* oct 1993;70(4):357-62.
 49. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest.* nov 1990;98(5):1169-74.
 50. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med.* juin 1976;60(7):968-72.
 51. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 1 mai 2012;109(9):1358-64.
 52. Knight-Perry JE, de Las Fuentes L, Waggoner AD, Hoffmann RG, Blinder MA, Dávila-Román VG, et al. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* nov 2011;24(11):1285-90.
 53. Hammoudi N, Arangalage D, Djebbar M, Stojanovic KS, Charbonnier M, Isnard R, et al. Subclinical left ventricular systolic impairment in steady state young adult patients with sickle-cell anemia. *Int J Cardiovasc Imaging.* 22 juin 2014;
 54. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, Groth JV, Thiruvoipati T, Turner K, et al. Mechanistic Insights and Characterization of Sickle Cell Disease–Associated Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* mai 2014;7(3):430-7.
 55. 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.
 56. Wood JC. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood.* 1 mars 2004;103(5):1934-6.
 57. Hankins JS, McCarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, Ware RE, Song R, et al. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with

- myocardial iron deposition. *Pediatr Blood Cancer*. sept 2010;55(3):495-500.
58. Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S, Rosen CL, Yan Y, Roberts I, et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. *Blood*. 8 juill 2010;116(1):16-21.
 59. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 30 janv 2007;49(4):472-9.
 60. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, et al. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis*. mars 2015;108(3):156-62.
 61. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 7 juill 2011;365(1):44-53.
 62. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2007;175(12):1272-9.
 63. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. janv 2012;39(1):112-8.
 64. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. mars 2009;296(3):H585-593.
 65. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, et al. Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J*. 7 avr 2016;37(14):1158-67.
 66. Deterich JA, Kato RM, Rabai M, Meiselman HJ, Coates TD, Wood JC. Chronic transfusion therapy improves but does not normalize systemic and pulmonary vasculopathy in sickle cell disease. *Blood*. 6 août 2015;126(6):703-10.
 67. 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 U S A*. 30 août 2016;113(35):E5182-5191.
 68. de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child*. avr 2004;89(4):359-62.
 69. Maunoury C, Acar P, de Montalembert M, Sidi D. Myocardial perfusion in children with sickle cell disease. *Am J Cardiol*. févr 2003;91(3):374-6.
 70. Almeida AG, Arajo F, Rego F, David C, Lopes MG, Ducla-Soares J. Abnormal Myocardial Flow Reserve in Sickle Cell Disease: A Myocardial Contrast Echocardiography Study. *Echocardiography*. juill 2008;25(6):591-9.
 71. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *The Lancet*. févr 2012;379(9814):453-60.
 72. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. juill 2017;390(10092):400-14.
 73. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Aakhus T. Heart volume and cardiovascular mortality: A 16 year follow-up study of 1984 healthy middle-aged men. *Eur Heart J*. 1 mai 1993;14(5):592-6.
 74. Takala JK, Mattila KJ, Jääskeläinen J. Relative Heart Volume and Subsequent Mortality in Old People. *Acta Radiol*. mai 1989;30(3):269-72.
 75. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure

Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.

76. Falk RH. The Heart in Sickle Cell Anemia. *Arch Intern Med.* 1 sept 1982;142(9):1680.

77. Uzsoy NK. Cardiovascular findings in patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol.* mars 1964;13(3):320-8.

78. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J.* mars 1972;83(3):415-26.

79. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of Left Ventricular Hypertrophy in a Trained Athlete: Differential Diagnosis of Physiologic Athlete's Heart From Pathologic Hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis.* mars 2012;54(5):387-96.

80. Baggish AL, Yared K, Wang F, Weiner RB, Hutter AM, Picard MH, et al. The impact of endurance exercise training on left ventricular systolic mechanics. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* sept 2008;295(3):H1109-16.

81. Haymann J-P, Hammoudi N, Stankovic Stojanovic K, Galacteros F, Habibi A, Avellino V, et al. Renin-angiotensin system blockade promotes a cardio-renal protection in albuminuric homozygous sickle cell patients. *Br J Haematol.* déc 2017;179(5):820-8.

Dilatation ventriculaire gauche au cours de la drépanocytose homozygote : évaluation de l'impact pronostic.

Introduction : La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. Les complications cardiaques de la drépanocytose sont graves. La dilatation ventriculaire gauche (VG) dans la drépanocytose homozygote est fréquente, son impact pronostic n'est pas défini.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique observationnelle sur 10 ans en France. Les patients inclus étaient nécessairement homozygotes SS ou S β 0, les échographies ont été réalisées de manière systématique dans le cadre du suivi. Le critère de jugement principal était le décès ou l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive. La taille du VG a été évaluée par la mesure du volume télé-diastolique indexé à la surface corporelle (VTDi).

Résultats : 413 patients ont été inclus entre Mars 2007 et Décembre 2017. Le VG était dilaté chez 85% des patients. Au sein de la population drépanocytaire la dilatation VG n'était pas associée à une altération fonctionnelle VG. Au cours d'un suivi médian de 71 mois, 33 patients ont présenté le critère de jugement principal. Les VTDi étaient similaires ($p=0,93$) chez les patients qui ont présenté un événement par rapport au reste de la cohorte. Ce résultat a été confirmé par l'analyse des courbes de Kaplan-Meier et par un modèle multiparamétrique de Cox.

Conclusion : Les patients drépanocytaires homozygotes présentent une dilatation du VG. La dilatation cavitaire n'est pas associée à l'altération fonctionnelle myocardique ni au pronostic à moyen terme. Dans cette population, le remodelage morphologique VG paraît être adaptatif.

Mots clefs : drépanocytose, remodelage ventriculaire gauche, pronostic, échocardiographie

Left ventricular dilatation in sickle cell anemia: an impact on the prognosis?

Backgrounds : Sickle cell disease is the most frequent haemoglobinopathy in the world. Cardiac complications are associated with high mortality. Left ventricle (LV) dilatation is common in homozygous patients (ie, sickle cell anemia) but its prognosis impact is unclear.

Methods : A monocenter observational retrospective study during ten years period was conducted. We included homozygous SS or S β 0 patients who underwent a comprehensive echocardiography during routine follow-up. Main outcome was death or an episode of congestive heart failure. LV dilatation was assessed using LV end diastolic volume index (LVEDVi).

Results : Between March 2007 and December 2017, 413 patients were included. An LV dilation was observed in 85% of the patients. During a median follow-up of 71 months, a major event was observed in 33 patients. The LVEDVi was similar ($p=0.93$) in patients who encountered the primary end-point as compared to the rest of the cohort. Additional analyses using Kaplan-Meier curves and a Cox regression model did not identify any impact of LVEDVi on the prognosis.

Conclusion : The LV dilatation observed in sickle cell anemia patients is not linked with mid-term prognosis.

Keywords : sickle cell disease, left ventricle remodelling, prognosis, echocardiography.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06