

COMPLICATIONS CARDIAQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE CHEZ L'ENFANT

ASTADICKO I (1), DRESSE MF (2), SEGHAÏE MC (3)

RÉSUMÉ : La drépanocytose ou Sick Cell Disease (SCD) est une maladie génétique qui résulte d'une anomalie du gène codant pour la chaîne β de l'hémoglobine. Les syndromes drépanocytaires majeurs (formes SS, SC et S β -thalassémie) se traduisent par une hémolyse chronique, une susceptibilité aux infections et des crises vaso-occlusives. Celles-ci entraînent des micro-embolies ou infarctus responsables des lésions organiques aiguës et chroniques. Les transfusions sanguines répétées ont pour conséquence une surcharge en fer, également impliquée dans les atteintes multi-organiques. Les complications cardiaques conditionnent la morbidité et la mortalité des sujets drépanocytaires. Elles sont dues aux conséquences de l'anémie chronique, des crises vaso-occlusives, de la surcharge martiale et des répercussions des atteintes pulmonaires, rénales et hépatiques. Les complications cardiaques, essentiellement les cardiomyopathies dilatées ou restrictives et l'hypertension artérielle pulmonaire, sont souvent méconnues chez l'enfant. Les cas de mort subite ou d'insuffisance cardiaque aiguë sur infarctus du myocarde ou arythmie sont devenus exceptionnels. Cette revue de la littérature aborde les aspects physiopathologiques des complications cardiaques de la drépanocytose, les techniques de dépistage et leurs implications dans la prise en charge des patients.

MOTS-CLÉS : Drépanocytose - Complications cardiaques - Enfants

CARDIAC COMPLICATIONS OF SICKLE CELL DISEASE IN CHILDREN

SUMMARY : Sickle cell disease (SCD) is a genetic disorder due to an abnormal gene coding for the chain β of the hemoglobin. The main clinical manifestations related to the major forms of SCD (SS-, SC-, and S β -thalassemia) are chronic hemolysis, susceptibility to infections and vasoconstrictive crisis causing micro-emboli and/or infarction responsible for acute or chronic organ lesions. The latest are enhanced by tissue iron overload due to repeated blood transfusions. Cardiac complications are an important part of morbidity and mortality of SCD. They are due to chronic anemia, vaso-occlusive crisis, iron overload, pulmonary, renal and hepatic damage. In children, cardiac complications of SCD are not sufficiently identified. They principally consist in dilated or restrictive cardiomyopathy and pulmonary arterial hypertension. Sudden death and acute cardiac failure due to myocardial infarction or arrhythmias have become exceptional. This review focuses on the pathophysiological aspects of cardiac complications of SCD and on the diagnostic tools allowing their early recognition and improvement of patient care.

KEYWORDS : Sickle cell disease - Cardiac complications - Children

GÉNÉRALITÉS

La drépanocytose ou Sick Cell Disease (SCD), maladie transmise de manière autosomique récessive, est due à une substitution nucléotidique unique à hauteur du codon 6 du gène de la β globine du chromosome 11. En conséquence, le remplacement de la valine par l'acide glutamique modifie la structure de la β globine et, par là, les propriétés de l'hémoglobine (Hb). L'Hb anormale est appelée S (HbS). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence de la SCD est d'environ 5 % dans le monde, dont 10 à 40 % de porteurs se trouvent en Afrique sub-saharienne (1).

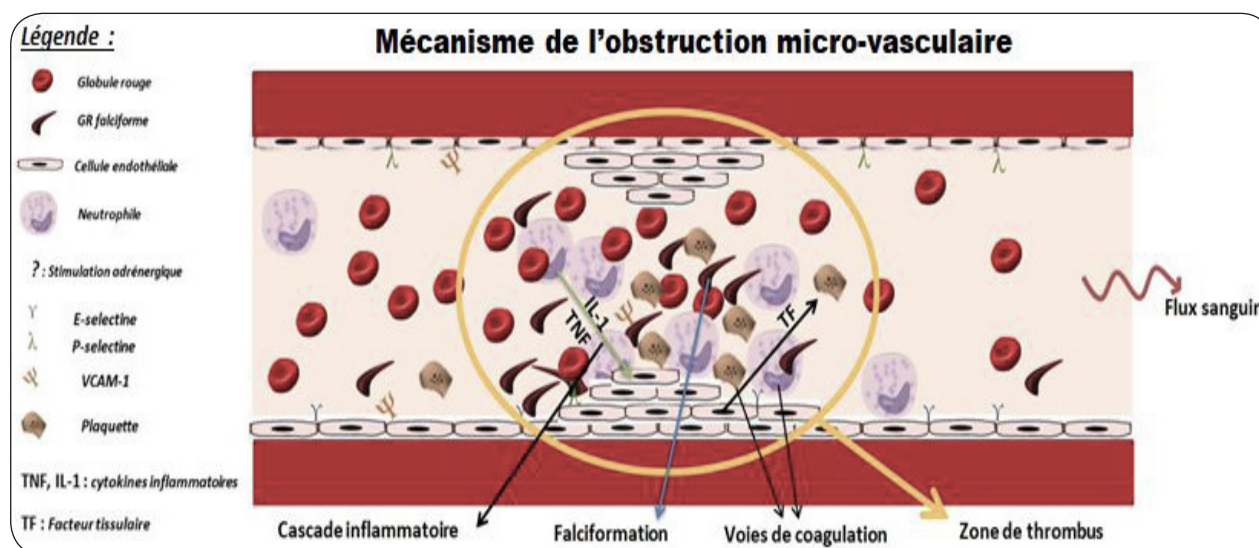
Dans les situations d'hypoxie (effort, fièvre, infections, déshydratation, altitude, présence de toxiques...), l'HbS polymérise et altère les propriétés de la membrane des globules rouges (GR). Ces derniers se déforment en faucille, perdent leur souplesse, modifient leur densité et adhèrent anormalement à l'endothélium vasculaire grâce aux molécules d'adhésion qu'ils présentent à leur surface comme VCAM-1 (2).

Ceci provoque des épisodes d'occlusion micro-vasculaire et une destruction prématurée des GR induisant une anémie hémolytique sévère et chronique (3).

La physiopathologie des occlusions micro-vasculaires n'implique pas que l'altération des propriétés rhéologiques des GR, mais également la stimulation des leucocytes et thrombocytes circulants, caractérisée par l'expression de leurs molécules d'adhésion spécifiques, respectivement la E-selectine et la P-selectine (Figure 1). En plus de l'adhésion accrue des GR ou des leucocytes à l'endothélium, les GR adhèrent également aux neutrophiles activés. Ces interactions cellulaires déclenchent une cascade d'événements inflammatoires, par activation du facteur de transcription NF- κ B, conduisant à la synthèse de cytokines, et par activation des thrombocytes, avec production de thrombine. Par ailleurs, l'inflammation et l'hémolyse induisent le facteur tissulaire, avec activation consécutive de la voie extrinsèque de la coagulation, ce qui aggrave l'obstruction vasculaire locale et les lésions endothéliales. L'hémolyse, via la libération d'Hb libre, semble être un facteur déterminant des crises vaso-occlusives (CVO). Les phénomènes d'activation et de recrutement des leucocytes pourraient être majorés par la stimulation β -adrénergique.

Grâce au dépistage systématique des nouveau-nés, à la sensibilisation des sujets à risque et à la standardisation du traitement (4), l'espérance et la qualité de vie des patients avec

(1) Consultante, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Pédiatrie, CHU de Liège, Belgique.

Figure 1. Pathophysiologie de l'obstruction micro-vasculaire liée à la SCD

SCD, dont 95 % atteignent l'âge adulte, se sont nettement améliorées. Néanmoins, les lésions organiques chroniques, en particulier les lésions cardiovasculaires, conditionnent toujours la morbidité et la mortalité dans cette population (3, 4). Chez l'enfant, ce sont essentiellement les cardiomyopathies et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui sont observées. Quelques cas d'arythmies et de morts subites ont également été rapportés (5, 6). Cette revue de la littérature fait le point sur les aspects physiopathologiques, les méthodes de dépistage précoce des atteintes cardiaques et leurs implications dans l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de SCD.

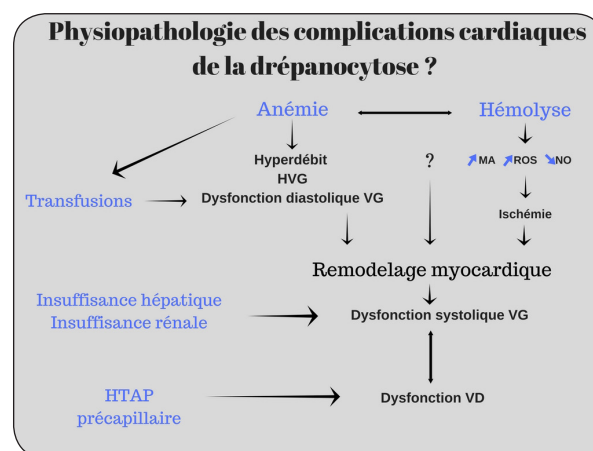
PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES MYOCARDIQUES

Les mécanismes à l'origine des lésions myocardiques de la SCD ne sont pas encore tous élucidés. On admet couramment que la surcharge volumique liée à l'anémie, la surcharge en fer et les CVO coronaires jouent un rôle central, sans négliger les répercussions cardiovasculaires des complications rénales, hépatiques et pulmonaires (Figure 2).

ANÉMIE

La cardiomyopathie est une conséquence attendue de l'anémie due à la SCD (7). D'après l'équation de Fick, le déficit en transporteur d'oxygène (Hb) nécessite une augmentation

du volume plasmatique et un débit cardiaque élevé pour assurer une bonne oxygénation tissulaire. Le volume d'éjection ainsi accru augmente le travail cardiaque. Ce stress pariétal entraîne, à terme, des troubles de la contractilité myocardique (dysfonction systolique) et/ou de la relaxation (dysfonction diastolique). Ces mécanismes sont responsables de l'hypertrophie ventriculaire gauche et des cardiomyopathies dilatées ou restrictives observées assez tôt dans l'enfance (8).

Figure 2. Mécanismes physiopathologiques de la SCD

MA : molécules d'adhésion ; ROS : radicaux libres ; NO : oxyde nitrique. HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche

SURCHARGE EN FER

La surcharge martiale, secondaire à l'hémolyse chronique ou post-transfusionnelle (un concentré globulaire apporte environ 200 mg de fer), engendre une toxicité tissulaire. Lorsque la capacité de stockage de fer est dépassée, il apparaît un fer labile plasmatique très toxique qui s'infiltre dans toutes les structures cardiaques. Il interfère avec le métabolisme cellulaire et induit l'apoptose des cardiomyocytes avec évolution progressive vers une fibrose tissulaire. Ce phénomène pourrait expliquer les cas décrits de mort subite sur troubles du rythme (allongement de l'espace QT, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire) ou les cardiomyopathies restrictives (6, 9).

La surcharge en fer du myocarde est estimée par résonance magnétique (IRM), en mesurant la demi-vie T2 de l'assombrissement du muscle cardiaque par rapport au temps d'écho produit par le fer magnétiquement actif stocké dans le myocarde. La T2 cardiaque est inversement proportionnelle à la concentration myocardique en fer. La valeur normale de T2 mesurée au niveau du septum interventriculaire est de 25 ms. La surcharge en fer est légère si T2 est mesuré entre 10-20 ms et sévère en deçà de 10 ms (10,11).

HÉMOLYSE

L'hémolyse intravasculaire est un facteur majeur dans la survenue du syndrome thoracique aigu. La destruction du GR libère de l'arginase et de l'Hb libre qui consomme l'oxyde nitrique (NO) produit par l'endothélium vasculaire normal. L'arginase bloque, par ailleurs, la production du NO, en facilitant la transformation de son précurseur, l'arginine, en ornithine (12). Le NO joue un rôle important dans le maintien du tonus vasodilatateur basal et possède des propriétés anti-inflammatoires importantes. Parmi celles-ci, figurent l'inhibition de la libération des radicaux libres (ROS), la diminution de l'adhérence cellulaire et le blocage des voies d'activation du complément et des thrombocytes (13).

Outre son action sur la biodisponibilité du NO, l'Hb plasmatique va, après oxydation, se dégrader et libérer du fer et l'hème. L'Hb libre, l'hème et les produits de dégradation des autres protéines érythrocytaires vont favoriser la formation des ROS et bloquent davantage l'activité du NO (3). Le déséquilibre du rapport NO/ROS joue un rôle crucial dans la cascade de l'inflammation et l'activation des voies de coagulation, comme discuté plus haut (Figure 1). Ces anomalies sont responsables de la dysfonction endothéliale et

des phénomènes pro-thrombotiques au sein des vaisseaux coronaires et pulmonaires.

Une corrélation existe entre les produits de l'hémolyse, comme le taux de lactate déshydrogénase (LDH), et, respectivement, la masse ventriculaire gauche et l'élévation des pressions pulmonaires. Cependant, l'hémolyse ne semble pas impliquée dans la survenue d'une dysfonction diastolique qui, elle, est liée à la sévérité de l'anémie (3, 14).

ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES

L'expression clinique de l'atteinte cardiaque de SCD n'est pas spécifique. Les signes fréquemment rencontrés sont un souffle cardiaque et un pouls bondissant lié à l'augmentation du débit cardiaque. Une dyspnée aiguë ou apparaissant à l'effort, des douleurs thoraciques peuvent refléter une insuffisance cardiaque ou un syndrome thoracique aigu.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque (IC) par dysfonction systolique ou diastolique est une complication fréquente de la SCD, mais reste rare chez l'enfant. Elle résulte de la combinaison de phénomènes d'ischémie, de la surcharge en fer et/ou en volume du ventricule gauche, qui altèrent progressivement la fonction du myocarde. La dyspnée de repos et/ou d'effort est le symptôme principal de l'insuffisance cardiaque. Elle est parfois associée à une asthénie et à une limitation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes.

L'échographie cardiaque avec Doppler est l'outil diagnostique de référence (3, 4). Elle permet d'évaluer la fonction myocardique par l'appréciation visuelle de la cinétique pariétale, de déterminer les dimensions des cavités ou la fraction d'éjection du ventricule gauche (VG) par la méthode de Simpson biplan ou la formule de Teichholz. Le profil diastolique est estimé par la taille de l'oreillette gauche, le rapport entre les vitesses de remplissage précoce (ondes E) et tardif (onde A), les rapports de la vitesse de l'anneau mitral au doppler tissulaire (onde é) à la vélocité mitrale diastolique précoce (E/e'). Ces mesures sont dépendantes des conditions de charge myocardique et de la fréquence cardiaque. Celles-ci sont toutes anormales chez les enfants drépanocytaires et pourraient expliquer une sous-estimation de la dysfonction diastolique chez ces patients. Une dysfonction diastolique est retrouvée chez 18 % des adultes

avec SCD à l'échocardiographie Doppler tissulaire. Cette prévalence augmente avec l'âge des patients et est corrélée à l'hypertension artérielle systémique, à une anémie sévère et à l'insuffisance rénale. L'association d'une dysfonction diastolique, d'une vélocité de régurgitation tricuspide (TRV) $> 2,5$ m/s et/ou d'un rapport E/A < 1 conférerait un risque de mortalité multiplié par 12 chez l'adulte jeune (3).

Le «speckle tracking» ou «strain longitudinal» est une nouvelle modalité échocardiographique. Il mesure la fonction cardiaque en analysant les mouvements de déformation du myocarde à partir d'une image dynamique en 2 dimensions. Cette technique donne une analyse segmentaire de la contractilité myocardique dans les différents axes et semble plus sensible pour détecter les lésions débutantes. Les valeurs normales de la fonction ainsi évaluée ne varient pas avec l'âge (15). Bien que déjà utilisé en oncologie, des compléments d'études sont nécessaires pour évaluer si des stratégies basées sur le 2D-strain peuvent influencer la survie des patients drépanocytaires.

L'IRM cardiaque est largement utilisée pour dépister les sujets à risque, y compris chez l'enfant. Elle permet, outre la quantification du contenu myocardique en fer avec une grande reproductibilité et le monitoring du traitement par chélateurs (10), une évaluation de la fonction et de la structure du myocarde. La fibrose myocardique diffuse peut être déterminée précocement par IRM, en mesurant la fraction volumique extracellulaire et le temps T1 (11, 16).

ISCHÉMIE ET INFARCTUS DU MYOCARDE

Quelques cas d'infarctus du myocarde ont été décrits chez des jeunes adultes drépanocytaires, mais aucune étude, à ce jour, n'a mis en évidence une lésion coronarienne spécifique (12). Il s'agit souvent d'une découverte fortuite à l'autopsie. L'incidence et le mécanisme exact de cette complication qui est probablement sous-diagnostiquée, restent inconnus. L'infarctus du myocarde semble lié aux phénomènes vaso-occlusifs coronaires. Il survient à un âge relativement précoce chez des patients sans autres facteurs de risque cardiovasculaire associés, mais reste exceptionnel chez l'enfant. Le diagnostic se base sur les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (17). L'échocardiographie standard, complétée ou non par l'IRM et/ou la scintigraphie au thallium 201, permettent de détecter les zones d'hypoperfusion (8) ou une dyskinésie pariétale.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

L'HTAP est une complication récurrente et redoutable de la SCD. Elle résulte d'une atteinte vasculaire pulmonaire dégénérative liée aux phénomènes de remodelage endothélial et de thromboses intravasculaires. L'HTAP est définie, selon l'OMS, par une pression artérielle pulmonaire moyenne augmentée (PAPm) au repos (> 25 mmHg) ou à l'exercice (> 30 mmHg). Sa prévalence varie selon les études et les techniques de dépistage utilisées. Elle est de 6 % au cathétérisme cardiaque droit alors qu'elle était suspectée chez 25 % des patients à l'échocardiographie seule (18). Elle touche surtout les jeunes adultes et sa présence est associée à un taux de mortalité multiplié par dix selon les études. Elle se manifeste par une dyspnée d'effort sans rapport avec l'anémie et est caractérisée par un périmètre de marche de 6 minutes plus diminué que ne le laisserait préjuger le niveau de PAPm relativement bas (≤ 40 mmHg). Elle survient souvent de manière aiguë au cours d'une CVO (18, 19).

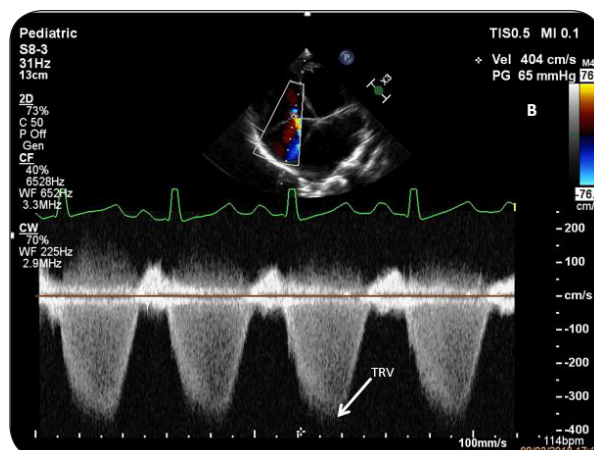
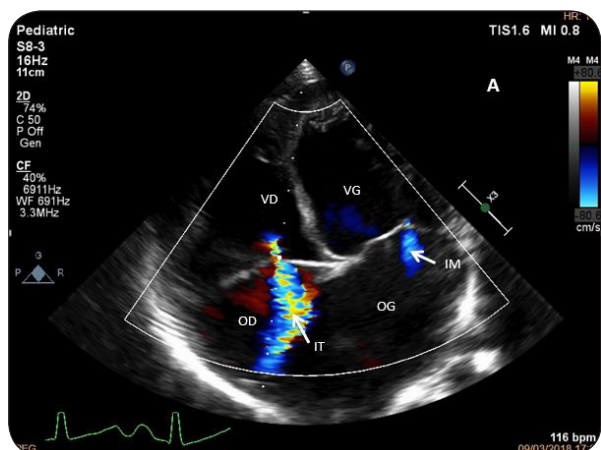
Le diagnostic de l'HTAP peut être fait à l'écho-Doppler par la mesure de la vitesse de flux de régurgitation tricuspide (TRV) (Figure 3). Celle-ci permet d'estimer la pression systolique du ventricule droit (VD) et par là, la PAP systolique en appliquant la formule de Bernoulli (différence de pression entre VD et oreillette droite (OD) = $4 \times \text{TRV}^2$) et préjugant d'une pression moyenne dans l'OD de 5 mmHg. Les valeurs de régurgitation tricuspide supérieures à 2,5 m/sec sont associées à un risque de mortalité plus élevée. Cette mesure peut être surévaluée en cas d'anémie et devrait donc être réalisée après transfusion sanguine. Le cathétérisme droit confirme le diagnostic et précise son origine pré- et/ou post-capillaire (19).

Un autre paramètre de surveillance de l'HTAP est le dosage sanguin du NT-proBNP, le fragment inactif du peptide natriurétique de type B (BNP). C'est une hormone sécrétée au niveau des oreillettes et des ventricules en réponse à l'étirement des cardiomyocytes. Son taux circulant reflète le niveau de surcharge en volume et/ou en pression des cavités cardiaques. L'élévation du NT-proBNP est fréquente dans la SCD et dépend du taux d'Hb, de l'âge du patient et de la fonction rénale. Un taux de NT-proBNP ≥ 164 ng/l est un facteur de mauvais pronostic (19,20). Son dosage constitue donc un bon marqueur d'identification d'une HTAP débutante chez l'enfant. Chez les patients avec régurgitation tricuspide légèrement augmentée (2,5-2,9 m/s), un test de marche de 6

Figure 3. Echocardiographie bidimensionnelle chez un patient âgé de 3 ans avec SCD

- A:** Dilatation importante de l'oreillette gauche (VG) et du ventricule droit (VD). Insuffisance mitrale légère (IM) et insuffisance tricuspide modérée (IT).
- B:** Mesure de la vélocité de régurgitation tricuspidienne (TRV) permet estimation de la pression systolique du VD ($PVD = 4 \times TRV^2 + PVC$, soit 65 mmHg + PVC).

PVD : pression du ventricule droit. PVC : pression de la veine cave.



minutes inférieur à 333 m, associé à un taux élevé de NT-proBNP, augmente la valeur prédictive positive de détection de l'HTAP chez les adultes drépanocytaires.

MORT SUBITE

Le risque de mort subite reste encore élevé chez les patients avec SCD malgré la standardisation de la prise en charge et l'utilisation de l'hydroxyurée. La survie moyenne est de 40 ans (3). L'étiologie exacte de la mort subite n'est pas déterminée et semble être multifactorielle, faisant intervenir l'HTAP, les arythmies cardiaques, les anomalies du système nerveux autonome, l'hypertrophie et la dysfonction systolique du VG. Une méta-analyse récente (9) plaide pour une cardiomyopathie unique dans le SCD, avec une physiologie restrictive et une circulation hyper-dynamique due à l'anémie. Cette hypothèse permet de faire le lien entre les données échographiques, les pressions pulmonaires normales ou peu élevées et les cas de morts subites précoces, comme observées dans d'autres formes de cardiomyopathies restrictives.

ARYTHMIES

Les troubles de la conduction auriculo-ventriculaires et l'allongement de l'espace QT, objectivés à l'électrocardiogramme (ECG), sont fréquents dans le SCD. Ils sont sans relation avec l'hypertrophie du VG, mais plus souvent en rapport avec l'élévation des pressions pulmo-

naires et l'hémolyse (6, 19, 20). Les arythmies non spécifiques sont fréquemment détectées lors des CVO chez environ 60 % des patients grâce à un ECG standard (3).

SUIVI CARDIOLOGIQUE

Pour prendre en considération les indicateurs ou facteurs de risque des complications cardiaques dans la SCD (Tableau I) un bilan cardiaque annuel est indiqué dès l'âge de 6 ans (8). Il doit comporter, en plus de l'anamnèse et l'examen clinique, un ECG, une échographie cardiaque et un test de marche de 6 min. Celui-ci a été validé en cardiologie pour évaluer la capacité fonctionnelle des patients à un niveau sous-maximal. Le test d'effort n'est pas indiqué. Il n'y a pas de contre-indication absolue à la pratique sportive; toutefois, la prudence s'impose pour les sports à risque, comme l'escalade ou la plongée. Une IRM cardiaque annuelle doit être réalisée pour déterminer la surcharge martiale et l'adaptation thérapeutique dès l'instauration des chélateurs de fer.

En situation de crise, des examens complémentaires pourront être réalisés selon la présentation clinique : l'ECG, le dosage de la troponine I, de NT-proBNP, voire l'IRM cardiaque ou scintigraphie au thallium 201, seront envisagés devant un syndrome thoracique aigu; l'angioscanner pulmonaire et l'écho Doppler des veines des membres inférieures devant une suspicion d'embolie pulmonaire; un Holter d'ECG

Tableau I. Indicateurs de risque de complications cardiaques

Facteurs non modifiables	Signes cliniques	Marqueurs biologiques	Marqueurs cardiaques
• ATCD Familiaux • Age • Sexe • HB SS • Transfusions répétées	• Dyspnée • Fatigue • Polypnée • Précordialgies • HTA • CVO	• Anémie Hb < 7 g% • HbS > 40 % • Ferritine > 1000 µg/l • LDH élevé • Insuffisance rénale • Insuffisance hépatique	• TRV > 2,5m/s • Rapport E/A < 1 • TM6M < 333m • T2 < 10 msec • Troponine I > 0,35 ng/L • QT long

HB SS : Homozygotie S ; **HTA** : Hypertension artérielle ; **CVO** : Crises vaso-occlusives ; **HbS** : Hémoglobine ; **LDH** : Lactate déshydrogénase ; **TRV** : Vitesse de flux de régurgitation tricuspide ; **TM6M** : Test de marche de 6 minutes

en cas d'arythmies ou une épreuve fonctionnelle respiratoire chez les patients hypoxiques.

TRAITEMENT

La prise en charge comporte les mesures de prévention et le traitement intensif des CVO : hyperhydratation, antibioprophylaxie, antalgiques et correction de l'anémie par transfusions ou programmes d'exsanguinotransfusion adaptés. L'hydroxuyrée en stimulant la production de l'Hb fœtale a prouvé son efficacité dans la réduction de la morbidité et mortalité des patients. Elle améliore la perfusion myocardique chez l'enfant et doit être instaurée dans les syndromes thoraciques aigus ou les CVO répétées.

Le traitement plus spécifique des complications cardiaques sera fonction du retentissement clinique, du nombre de crises et du degré d'évolution de l'atteinte. Une insuffisance cardiaque sera traitée de manière classique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les β bloquants et/ou diurétiques. Par contre, les substances utilisées couramment dans le traitement de l'HTAP idiopathique, telles que les dérivés de la prostacycline, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase V, n'ont pas démontré leur efficacité dans l'HTAP de la SCD (4,19). Chez l'enfant, le traitement intensif des CVO permet, généralement, la résolution des symptômes du syndrome thoracique aigu. La thrombolyse ou la mise en place de stents coronaires sont exceptionnels. A ce jour, la greffe de moelle constitue le seul traitement curatif, mais très peu de donneurs sont compatibles. Elle peut être associée à la greffe cardiaque chez des porteurs de cardiomyopathie réfractaire au traitement médical. La thérapie génique à médiation virale reste encore en phase d'essais.

Il n'y a pas de modalités anesthésiques spécifiques pour ces patients. Toutefois, la connais-

sance de la physiopathologie de la SCD est importante pour assurer une homéostasie parfaite. Elle permet de prendre toutes les précautions nécessaires en peropératoire, telles que le contrôle préalable de la température du patient, de la volémie, de la douleur et du pH sanguin pour éviter les CVO. Une oxygénothérapie est requise, surtout si on utilise des morphiniques. Une transfusion sanguine ou une exsanguinotransfusion doit dépendre des antécédents du patient et du type d'intervention (21) car le recours systématique à ce traitement ne réduit pas toujours les complications peropératoires.

CONCLUSION

L'atteinte cardiaque reste un marqueur pronostique de la SCD malgré les progrès thérapeutiques. Les techniques échocardiographiques actuelles, comme la 2D strain ou la 3D, pourront trouver leur place à l'avenir dans le dépistage et la prise en charge précoce des complications cardiaques de ces patients. Une meilleure compréhension des nouveaux mécanismes physiopathologiques et la recherche des indicateurs de risque, tels que la dysfonction diastolique, l'élévation de la vitesse de flux de régurgitation tricuspide, le taux de NT-proBNP, sont autant de perspectives qui conduiront à des thérapies ciblées et à l'amélioration des stratégies de prévention.

BIBLIOGRAPHIE

1. 59th World Health Organisation A59/9.— Sickle-cell anaemia. 24 April 2006.
2. Manwani D, Frenette PS.— Vaso-occlusion in sickle cell disease : pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*, 2013, **122**, 3892-3898.
3. Gladwin MT.— Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet*, 2016, **387**, 2565-2574.

4. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, et al.— Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. Review. *JAMA*, 2014, **312**, 1033-1048.
5. Meier ER, Rampersad A.— Pediatric sickle cell disease : past successes and future challenges. Review. *Pediatr Res*, 2017, **81**, 249-258.
6. Liem RI, Young LT, Thompson AA.— Prolonged QTc interval in children and young adults with sickle cell disease at steady state. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, **52**, 842-846.
7. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E.— Sickle cell disease and the heart: review of the current literature. *Br J Hematol*, 2012, **157**, 664-673.
8. de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, et al.— Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child*, 2004, **89**, 359-362.
9. Niss O, Quinn CT, Lane A, et al.— Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, **9**, 243-252.
10. Wang ZJ, Fischer R, Chu Z, et al.— Assessment of cardiac iron by MRI susceptometry and R2* in patients with thalassemia. *Magn Reson Imaging*, 2010, **28**, 363-371.
11. Niss O, Fleck R, Makue F, et al.— Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood*, 2017, **130**, 205-213.
12. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.— Sickle-cell disease. Review. *Lancet*, 2010, **376**, 2018-2031.
13. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al.— Effect of sodium nitroprusside on complement activation induced by cardiopulmonary bypass: a clinical and experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, **111**, 882-892.
14. Damy T, Bodez D, Habibi A, et al.— Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 1158-1167.
15. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, et al.— Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in childre : a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, **29**, 209-225.
16. Quinn CT, Niss O, Fleck R, et al.— Temporal evolution of diffuse myocardial fibrosis in sickle cell anemia. *Blood*, 2017, **130**, 3539.
17. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al.— World Health Organization definition of myocardial infarction : 2008-09 revision. *Int J Epidemiol*, 2011, **40**, 139-146.
18. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al.— A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 44-53.
19. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, et al.— Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2015, **65**, 1976-1997.
20. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, et al.— NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of death in the cooperative study of sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2011, **154**, 512-520.
21. Khurmi N, Gorlin A, Misra L.— Perioperative considerations for patients with sickle cell disease : a narrative review. *Can J Anaesth*, 2017, **64**, 860-869.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr MC Seghaye, Service de Pédiatrie, CHU Sart Tilman,
4000 Liège, Belgique.
Email : mcseghaye@chuliege.be