

RESUME

Introduction : L'atteinte cardio-vasculaire représente le facteur pronostique majeur de la drépanocytose.

Méthodes : C'était une étude transversale descriptive dans le service de cardiologie du centre hospitalier universitaire de Pointe-à-Pitre. Les patients ont été inclus par tirage au sort du fichier du centre caribéen de la drépanocytose. Les données échocardiographiques ont été recueillies ainsi que les paramètres biologiques : le taux d'hémoglobine de base, le taux d'hémoglobine fœtale, LDH.

Résultats : Nous avons inclus 82 patients : 23 hommes (28%) et 59 femmes (72%), âgés en moyenne de $40,0 \pm 12$ ans dont 39 patients porteurs d'hémoglobinose SS (49,4%) et 40 porteurs d'hémoglobinose SC (50,6%). Le taux moyen d'hémoglobine de base était de 98 ± 18 g/l et celui de l'hémoglobine fœtale de 55 ± 53 g/l. En moyenne, la fraction de raccourcissement était de $36 \pm 4,9\%$, la FEVG de $65 \pm 5,9\%$. Soixante-huit patients (82,9%) avaient un profil de remplissage normal et 14 (17,1%) un profil pseudo-normal. Par ailleurs, l'examen objectivait une dilatation ventriculaire gauche chez 26 patients (31,7%), ventriculaire droite chez 14 autres (17,1%), auriculaire gauche dans 36 cas (43,9%), auriculaire droite chez 11 patients (13,4%). Il existait une hypertrophie ventriculaire gauche chez 13 patients (15,9%). L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a été retrouvée chez 43 patients (52,4%). Après régression logistique, sa présence a été associée aux facteurs suivants: l'âge ($p=0,0024$), le taux hémoglobine de base ($p=0,032$), le taux d'hémoglobine fœtale ($p=0,011$), le type SS ($p=0,040$), la dilatation de l'oreillette gauche ($p=0,0012$) et la dilatation de ventricule droit ($p=0,047$). Après comparaison, l'hémoglobinose SS s'était avérée plus sévère en terme d'HTAP ($p < 0.004$).

Conclusion : L'échocardiographie Doppler est un examen indispensable dans le bilan des patients drépanocytaires. Elle permet le dépistage précoce de certaines atteintes cardiaques, en particulier l'HTAP, faisant le pronostic de cette maladie.

Mots-clés : Drépanocytose, échocardiographie, hypertension artérielle pulmonaire.

ABSTRACT

ECHOCARDIOGRAPHY-DOPPLER AND SICKLE CELL DISEASE IN GUADELOUPE

Introduction : Cardiovascular disease is the major prognostic factor in sickle cell disease.

Methods : This was a cross-sectional descriptive study in the cardiology department of the teaching hospital of Pointe-à-Pitre. The patients were included by drawing lots of the file of the Caribbean center of the sickle cell disease. The echocardiographic data were collected as well as the biological parameters: the rate of basic haemoglobin, the rate of foetal haemoglobin, LDH.

Results : We included 82 patients: 23 men (28%) and 59 women (72%) , mean age 40.0 ± 12 years. There were 39 patients with Hb SS (49.4%) and 40 hemoglobin SC disease (50.6%). Hemoglobin averaged 98 ± 18 g / l and fetal hemoglobin 55 ± 53 g /l. Average fractional shortening was $36 \pm 4.9\%$, the mean LVEF was 65 ± 5.9 %. Sixteen eight patients had a normal mitral profile (82.9 %) and 14 patients a pseudonormal profile (17.1%) . We found dilatation of left ventricle in 26 patients (31.7%) , right ventricle in 14 patients (17.1 %) , left atrium in 36 patients (43.9 %) and right atrium in 11 patients (13.4 %). Left ventricular hypertrophy was diagnosed in 13 patients (15.9 %). Pulmonary hypertension (PHT) was found in 43 patients (52.4%). After logistic regression, its presence was associated with the following factors: age ($p = 0.0024$), baseline hemoglobin ($p = 0.032$), fetal hemoglobin ($p = 0.011$) , Hb SS ($p = 0.040$) , dilatation of the left atrium ($p = 0.0012$) and dilatation of the right ventricle ($p = 0.047$) . After comparison, the Hb SS had proved more severe concerning PHT ($p < 0.004$).

Conclusion: Sickle cell disease is a severe one wich prognosis is worsened with cardiac involvement.

Keywords: Sickle cell disease, echocardiography, pulmonary arterial hypertension

1-Service de cardiologie et médecine interne, CHU de Brazzaville

2-Centre caribéen de la drépanocytose, CHU de Pointe-à-Pitre Abymes

3-Service de cardiologie, CHU de Pointe-à-Pitre Abymes

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, secondaire à une mutation ponctuelle au niveau du sixième codon du gène de la β -globine, avec substitution de l'adénine par la thymine sur le chromosome 11[1]. Elle touche plus de 50 millions de personnes dans le monde, en particulier en Afrique noire et sur le pourtour méditerranéen. En Guadeloupe, elle atteint un nouveau-né sur 260[2]. La littérature abonde d'études sur le cœur du drépanocytaire [3-5], mais nous disposons à ce jour de peu d'études sur les patients drépanocytaires guadeloupéens. Aussi avons-nous entrepris ce travail avec pour objectifs de rapporter les aspects échographiques du cœur des drépanocytaires guadeloupéens, d'identifier les différentes anomalies éventuelles en particulier la présence de l'hypertension artérielle pulmonaire et d'en rechercher les facteurs associés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Méthodes :

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque transthoracique sur un appareil Philips IE33 doté d'une sonde 3.5 Mhz et de la technologie Doppler. L'échographie TM et bidimensionnelle a permis la mesure, selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography (ASE) [6], des diamètres de la racine aortique, de l'oreillette gauche, des dimensions ventriculaires gauches et droites, ainsi que les surfaces auriculaires avec calcul automatique de la fraction de raccourcissement, de la fraction d'éjection par la méthode de Teicholtz et celle de Simpson et de la masse ventriculaire gauche. Le Doppler pulsé a permis de mesurer l'onde E, l'onde A, le temps de décélération du flux mitral ainsi que l'onde S, l'onde D, l'onde A du flux pulmonaire. La vitesse de propagation a été analysée en mode TM couleur avec la vitesse d'aliasing à 75% de l'amplitude de l'onde E mitrale. L'onde Ea à l'anneau mitral a été obtenue en Doppler tissulaire sur la paroi latérale. Enfin, la pression artérielle pulmonaire a été évaluée par Doppler continu sur la vitesse maximale de la fuite tricuspидienne. Nous avons considéré le ventricule gauche comme dilaté lorsque son diamètre télédiastolique indexé à la surface corporelle était supérieur à 32mm/m² chez la femme et 31mm/m² chez l'homme. L'oreillette gauche a été considérée comme dilatée lorsque sa surface était supérieure à 20 cm². L'hypertrophie ventriculaire gauche été définie par une masse ventriculaire gauche indexée supérieure à 115g/m² chez l'homme et à 95 g/m² chez la femme en l'absence de dilatation du ventricule gauche. La dysfonction systolique du ventricule gauche a été définie par une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 55%. L'analyse de la fonction diastolique au Doppler pulsé et tissulaire

à l'anneau mitral a permis de regrouper les patients en trois groupes [7]: trouble de la relaxation, trouble de la compliance, et profil pseudo normal. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a été définie par une vitesse maximale de la fuite tricuspидienne supérieure ou égale à 2,5m/s [8, 9].

Patients

Les 82 patients se répartissaient en 59 femmes (72%), et 23 hommes (28%) âgés en moyenne de 40,0±12 ans (extrêmes 16 et 70 ans). Dans 39 cas (49,4%) les patients étaient porteurs d'hémoglobino-*se* SS et, dans 40 (50,6%), d'hémoglobino-*se* SC. Un déficit en G6PD était associé chez six patients. Le taux d'hémoglobine de base était en moyenne de 98±18 g/l (extrêmes 60 et 135), celui d'hémoglobine fœtale de 55±53 g/l (extrêmes 4 et 206) et celui des LDH de 392,6±33,9 UI/l (extrêmes 100 et 2750).

Analyse statistique

Les données ont été saisies avec le logiciel Microsoft Excel 2007 et analysées avec le logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne et écart type, et les variables qualitatives de pourcentage. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer plusieurs échantillons indépendants. Le seuil de signification était fixé à p inférieur ou tout au plus égal à 0,05.

RÉSULTATS

Les dimensions des différentes cavités cardiaques sont indiquées dans le tableau I.

TABLEAU I: Dimensions des différentes cavités cardiaques de 82 patients drépanocytaires

Dimensions	Moyenne (ET)	Extrêmes	Pathologique N(%)
RAO(mm)	27,5 (4,04)	18 et 39	1(1.2)
DOG(mm)	36,16 (6,74)	17 et 56	18(22.0)
SOG(cm ²)	20,87 (6,61)	10 et 48,6	36(43.9)
SOD(cm ²)	15,16 (4,7)	6,7 et 29,9	11(13.4)
DVD(mm)	20,5 (6,44)	8 et 40	14(17.1)
DTDVG(mm)	50,63 (6,14)	32 et 63	26(31.7)
DTSVG(mm)	32,2 (4,48)	22 et 43	-
SIV(mm)	9,13 (1,83)	5 et 13	-
PP(mm)	9,04 (1,48)	6 et 13	-
MASSE VG(g)	165,59 (51,58)	81,7 et 321	13(15.9)

Légende : RAO : racine aortique ; DOG : diamètre de l'oreillette gauche ; SOG : surface de l'oreillette gauche ; SOD : surface de l'oreillette droite ; DVD : diamètre du ventricule droit ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; DTSVG : diamètre télésystolique du ventricule gauche ; SIV : septum interventriculaire ; PP : paroi postérieure ; VG : ventricule gauche ; ET : écart-type.

Nous avons observé une dilatation ventriculaire gauche chez 26 patients (31,7%), ventriculaire droite chez 14 patients (17,1%), une dilatation auriculaire gauche chez 36 patients (43,9%), auriculaire droite chez 11 patients (13,4%). La fraction de raccourcissement était en moyenne de 36±4,9% avec des extrêmes de 26 et 45%, la fraction d'éjection était en moyenne de 65±5,9% avec des extrêmes de 50 et 80% par la méthode de Teicholtz et par celle de Simpson. Seuls trois patients avaient présenté une dysfonction systolique modérée avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche entre 50 et 55%. Une hypertrophie ventriculaire gauche existait chez 13 patients (15,9%). Les données sur la fonction diastolique sont résumées dans le tableau II.

TABLEAU II: Données relatives à la fonction diastolique de 82 patients drépanocytaires

Données Doppler	Moyenne (ET)	Extrêmes
Onde E (cm/s)	95,24 (19,17)	58 et 135
Onde A (cm/s)	70,45 (18,68)	40 et 120
Rapport E/A	1,45 (0,48)	0,7 et 3,3
Durée A(ms)	136,64 (2,41)	99 et 225
Temps de décélération onde E (ms)	151,1 (41,47)	67 et 254
Onde S (cm/s)	61,82 (3,66)	21 et 91
Onde D (cm/s)	53,42 (13,97)	25,2 et 83
Rapport S/D	1,25 (0,41)	0,6 et 2,7
Onde Ea (cm/s)	13,76(3,52)	5 et 20,9
Vitesse de propagation ou Vp (cm/s)	89,66 (4,28)	38 et 115
Rapport E/Ea	7,41 (2,22)	4,1 et 15,8
Rapport E/Vp	1,24 (0,47)	0,2 et 2,8

Légende : ET : écart-type ; Onde E : onde E mitrale ; Onde A : onde A mitrale ; Durée A : durée de l'onde A mitrale ; Temps de décélération de l'onde E : temps de décélération de l'onde E mitrale ; Onde S : onde S pulmonaire ; Onde D : onde D pulmonaire ; Onde Ea : onde E à l'anneau mitral ; Vitesse de propagation : vitesse de propagation de l'onde E mitrale.

Dans 68 cas (82,9%), les patients avaient un profil normal et, dans 14 cas (17,1%), un profil pseudo normal. Une hypertension artérielle pulmonaire a été retrouvée chez 43 patients soit 52,4%. Après régression logistique (tableau III), les facteurs suivants ont été associés à la présence d'une HTAP : l'âge (p=0,0024), le taux hémoglobine de base (p=0,032), le taux d'hémoglobine fœtale (p=0,011), le type SS d'hémoglobine (p=0,040), la dilatation de l'oreillette gauche (p=0,0012) et la dilatation de ventricule droit (p=0,04. 7).

TABLEAU III : Facteurs associés à HTAP chez 82 patients drépanocytaires

Données clinico-biologiques	HTAP(+) (n = 43) N(%) ou Moy(ET)	HTAP(-) (n =39) N(%) ou Moy(ET)	p
Age (an)	43,0 (11,8)	37,0 (11,5)	0.0024
Sexe (hommes)	13,0 (30,2)	10,0 (25,6)	0.640
Taux d'hémoglobine de base (dl/g)	94.4 (18.4)	103.5 (18.0)	0.032
Taux d'hémoglobine fœtale (%)	3.86 (3.37)	6.97 (5.7)	0.011
LDH (UI)	385.25 (200.39)	400 (426.16)	0.327
Type SS d'hémoglobine	26 (65%)	13 (33%)	0.040
Données échographiques			
DTDVG (mm)	51.86 (5.7)	49.28 (6.38)	0.057
DVD (mm)	21.84 (6.87)	19.03 (5.65)	0.047
DOG (mm)	37.44 (6.5)	34.77 (6.78)	0.068
SOG (cm2)	23.07 (6.95)	18.45 (5.3)	0.0012
SOD (cm2)	15.70 (5.4)	15.6 (3.8)	0.518
FeVG Simpson (%)	65.5 (5.53)	65.26 (7.15)	0.518

Légende : DOG : diamètre de l'oreillette gauche ; SOG : surface de l'oreillette gauche ; SOD : surface de l'oreillette droite ; DVD : diamètre du ventricule droit ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Les données sur la comparaison entre les deux types d'hémoglobinopathie sont résumées dans le tableau IV.

TABLEAU IV : Comparaison des données cliniques, biologiques et échocardiographiques des drépanocytaires SS (n=39) et SC (n=40).

Données clinico-biologiques	SS N(%) ou Moy(ET)	SC N(%) ou Moy(ET)	p
Age (an)	38 (11,4)	42,1 (12,37)	0,118
Sexe (hommes)	11 (28,2)	9,00 (22,5)	0,56
Hb base (g/dl)	8,47 (1,41)	11,24 (1,12)	0,001
Hb fœtale (%)			
2.05 (1.86)	8,77 (5,51)	0,001	
LDH (UI)	527 (25,47)	265 (100,77)	0,001
Données échographiques			
HTAP			
26(67%)	14,0 (36%)	0,004	
DTDVG (mm)	53,26 (5,17)	47,43 (5,37)	0,001
SOG (cm2)	23,75 (7,1)	17,98 (4,9)	0,001
SOD (cm2)	16,12 (5,24)	14,03 (4,03)	0,049
FeVG Simpson (%)			
1(2,6%)	2,00 (5,0%)	0,57	
Trouble de la relaxation			
8(20,5)	6,00 (15%)	0,52	
RAO	28,26 (3,49)	26,74 (4,4)	0,155

Légende : SOG : surface de l'oreillette gauche ; SOD : surface de

l'oreillette droite ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; RAO : racine aortique ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

L'hémoglobinoase SS était associée à un taux d'hémoglobine et d'hémoglobine fœtale plus bas ($p < 0,001$), un taux de LDH plus élevé ($p < 0,001$), une présence plus fréquente d'HTAP ($p < 0,004$), une dilatation du ventricule gauche ($p < 0,001$), de l'oreillette gauche ($p < 0,001$) et de l'oreillette droite ($p < 0,049$).

DISCUSSION

Analyse des méthodes

Nous avons inclus dans ce travail des patients drépanocytaires SS ou SC, âgés en moyenne de $40,0 \pm 12$ ans, sans signes d'appel cardio-vasculaires. Certaines dysfonctions ventriculaires gauches, en particulier la dysfonction diastolique pouvant exister chez le sujet âgé, un biais de recrutement était possible, en l'absence de groupe témoin. Le type d'hémoglobinoase était une cause d'erreur. En effet, l'hémoglobinoase hétérozygote composite SC est communément réputée moins sévère que le type homozygote SS [10, 11]. Dans cette forme hétérozygote SC, l'âge de la manifestation clinique de la maladie était plus tardif, l'hémoglobine de base plus élevée, les signes cliniques plus atténués [12], les cavités cardiaques moins dilatées [13], l'HTAP moins fréquente [10], la durée du recours à l'oxygénothérapie en cas de syndrome douloureux thoracique aigu plus courte [14]. Nous avons confirmé ces données : en effet, nous avons observé, en comparant ces deux formes d'hémoglobinopathie, une atteinte moins sévère dans la forme hétérozygote composite SC avec des taux d'hémoglobine de base moins bas et d'hémoglobine fœtale plus élevés, des taux de LDH moins élevés, des cavités cardiaques moins dilatées et l'HTAP moins fréquente que dans la forme homozygote SS.

Dimensions des différentes cavités

Dans ce travail, nous avons retrouvé une dilatation de toutes les cavités cardiaques dans des proportions variables, en particulier l'oreillette gauche (43,9%) et le ventricule gauche (31,7%). Ces résultats concordent avec les données de la littérature [3, 15-17]. Ed-dine et al [4] avaient montré que la dilatation de ventricule gauche ainsi que l'augmentation de la masse ventriculaire gauche était corrélée à l'anémie et non modifiée par le traitement par l'hydroxyurée. Mais cette corrélation n'a pas été retrouvée par d'autres [18]. La masse ventriculaire gauche était augmentée chez 15,9% de nos patients. Cette hypertrophie ventriculaire gauche a été rapportée dans des proportions de 46% par Johnson et al [19]. Ces auteurs ont observé

une association avec une désaturation nocturne et à la marche sans rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire. Taksande et al [20] avaient retrouvé en plus une dilatation de la racine aortique, ce qui n'était retrouvé que dans un cas dans notre travail.

Fonction systolique du ventricule gauche

La fonction systolique du ventricule gauche était normale dans la grande majorité de nos cas. La majorité des travaux de la littérature [3, 4] n'avaient pas retrouvé de dysfonction systolique en terme de fraction d'éjection du ventricule gauche ou de fraction de raccourcissement entre les patients drépanocytaires et non drépanocytaires. Certains auteurs [16, 21] ont rapporté une hyperkinésie, probablement en rapport avec l'anémie.

Cependant, en recourant non pas aux seules fraction de raccourcissement et fraction d'éjection mais à des paramètres plus performants comme l'indice de Tei, on pouvait mettre en évidence plus précocement des stigmates de dysfonction systolique chez les patients drépanocytaires [3, 22].

Fonction diastolique du ventricule gauche

Dans notre étude, 14 patients (17,1%) présentaient un trouble de la relaxation au Doppler. Certains auteurs [5, 20] n'ont certes pas retrouvé de différences significatives entre drépanocytaires et non drépanocytaires en terme de fonction diastolique, mais certaines anomalies ont été rapportées surtout chez les patients très anémiques ayant nécessité des transfusions itératives. Ainsi, la dysfonction diastolique était affirmée chez le drépanocytaire par un temps de décélération de l'onde E mitrale augmenté [22], par un rapport E/Ea supérieur à 8 [4], et par un temps de remplissage du ventricule gauche raccourci avec une grande onde A de remplissage rapide [17]. La fonction diastolique chez les drépanocytaires a déjà été étudiée par plusieurs auteurs [23] qui avaient montré que la dysfonction diastolique était liée à la sévérité de la maladie et non à la surcharge en fer secondaire aux transfusions itératives.

Hypertension artérielle pulmonaire et drépanocytose
L'HTAP est une complication classique de la drépanocytose [9, 24-28]. Nous l'avons retrouvée chez 52,4% des patients âgés de 16 à 70 ans (en moyenne de $40,0 \pm 12$ ans). Cette proportion était de 11 à 14% chez l'enfant [27], et de 25 à 50% chez l'adulte [8, 9, 24-26, 28, 29]. Elle est un facteur pronostique majeur en terme de mortalité et de morbidité [9, 24-28]. Sa présence aggrave le pronostic avec un risque de mortalité à deux ans entre 40 et 50% [15]. Nous avons observé qu'elle était associée à la dilatation du ventricule droit et de l'oreillette gauche. On sait [29, 30] que l'HTAP était associée à l'hémolyse intra vasculaire, aux ulcères de jambe, à une altération de la fonction rénale et hépatique, et à la surcharge en fer. Le mécanisme physiopathologique de l'HTAP est complexe et hétérogène associant d'une part l'hé-

molyse à répétition, les troubles du métabolisme du monoxyde d'azote, l'asplénisme fonctionnel, les épisodes de thromboses à répétition et la surcharge en fer, d'autre part la désaturation et la maladie pulmonaire chronique sous-jacente. Dans notre travail, cette HTAP était corrélée à des facteurs précédemment identifiés dans la littérature: le type SS d'hémoglobino- se [8], le taux d'hémoglobine de base [8], et la dilata- tion de l'oreillette gauche [15]. D'autres paramètres associés à l'HTAP ont été rapportés : le taux de réticu- locytes [8, 30], l'hémolyse avec l'élévation des LDH, de l'acide urique ou de la phosphatase alcaline [9, 26, 27, 29, 30], la ferritinémie [29, 30], le taux de NT- proBNP [30], le taux d'érythropoïétine [26], l'augmen- tation des globules blancs [28], des plaquettes [25], de l'urée plasmatique [28], l'hypertension artérielle, et la dysfonction diastolique du ventricule gauche et droite [15, 26, 27]. D'autres facteurs sont plus contro- versés : l'âge, le sexe, les antécédents de syndrome douloureux thoracique, d'accident vasculaire céré- bral, de transfusions sanguines et d'un traitement de fond par Hydroxyurée [25, 26].

CONCLUSION

La drépanocytose est une pathologie sévère dont le pronostic est aggravé par l'atteinte cardio-vasculaire, en particulier l'apparition d'une hypertension artériel- le pulmonaire. L'échographie cardiaque est un outil indispensable du dépistage de l'atteinte cardiaque permettant ainsi l'ajustement thérapeutique.

REFERENCES:

- Odièvre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, Elion J. Patho- physiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res* 2011; 134(4):532–537.
- Etienne-Julan M, Saint-Martin C. La Drépanocytose Aux Antilles Françaises. *Revue Francophone des Laboratoires* 2005; 2005(374):61-66.
- Arslankoylu AE, Hallioglu O, Yilgor E, Duzovali O. As- sessment of cardiac functions in sickle cell anemia with Doppler myocardial performance index. *J Trop Pediatr* 2010; 56(3):195-7.
- 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* 2012; 109(9):1358-64.
- Ghaderian M, Keikhaei B, Heidari M, Salehi Z, Mala- miri RA. Tissue Doppler Echocardiographic Findings of Left Ventricle in Children with Sickle-Cell Anemia. *J Tehran Heart Cent* 2012; 7(3):106–110.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommenda- tions for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006;7:79-108.
- Park JH, Marwick TH. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiogra- phy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19 : 169-173.
- Ambrusko SJ, Gunawardena S, Sakara A, et al. Eleva- tion of tricuspid regurgitant jet velocity, a marker for pul- monary hypertension in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(7):907-13.
- Lee MT, Rosenzweig EB, Cairo MS. Pulmonary hy- pertension in sickle cell disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5(8):645-53.
- De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley- Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol* 2008; 83(1):19-25.
- Gacon PH, Donatien Y. Les manifestations cardiaques de la drépanocytose. *Presse Med* 2001; 30(17):841-5.
- Ayéroué J, Kafando E, Kam L, et al. Le syndro- me drépanocytaire de type hémoglobine SC : expérience du CHU Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso). *Arch Pediatr* 2009;16 (4):316-321
- Ramani GV, Edelman K, López-Candales A. Stan- dard measures of right ventricular function assessment in adult patients with acute sickle cell crises. *Int J Cardiol* 2009; 132(3):448-50.
- Poulter EY, Truszkowski P, Thompson AA, Liem RI. Acute chest syndrome is associated with history of asthma in hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(2):289-93.
- Knight-Perry JE, De Las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Abnormalities in Cardiac Structure and Function in Adults with Sickle Cell Disease are not Associated with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(11):1285–1290.
- Kane A, Mbengue-Dièye A, Dièye O, Sylla A, Sall G, Diouf SM, Kuakuvi N. Aspects échocardiographiques au cours de la drépanocytose en milieu pédiatrique. *Arch Pediatr* 2001; 8(7):707-12.
- Seliem MA, Al-Saad HI, Bou-Holaigah IH, Khan MN, Palileo MR. Left ventricular diastolic dysfunction in congenital chronic anaemias during childhood as deter- mined by comprehensive echocardiographic imaging in- cluding acoustic quantification. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3(2):103-10.
- Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, Gajarski R. Evaluation of left ventricu- lar systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferen- tial fiber shortening relationship. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(11):2283-8.
- Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S, et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in chil- dren with sickle cell disease are related to asleep and wa- king oxygen desaturation. *Blood* 2010; 116(1): 16–21.
- Taksande A, Vilhekar K, Jain M, Ganvir B. Left ventricular systolic and diastolic functions in patients with sickle cell anemia. *Indian Heart J* 2005; 57(6):694-7.
- Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch C, Patel AR, Weinert L. Evaluation of Myocardial Deformation in Patients with Sickle Cell Disease and Preserved Ejection Fraction Using Three-Dimensional Speckle Tracking Echo- cardiography. *Echocardiography* 2012; 29(8):962–969.
- Caldas MC, Meira ZA, Barbosa MM. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(10):1163-7.
- Jane S, Song P, Smeltzer MP, Joshi V. Ventricu- lar Diastolic Dysfunction in Sickle Cell Anemia Is Common

But Not Associated With Myocardial Iron Deposition. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(3):495–500.

24. Gladwin MT, Barst RJ, Castro OL, Gordeuk VR, Hillery CA, Kato GJ. Pulmonary hypertension and NO in sickle cell. *Blood* 2010; 116(5):852–854.

25. Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-Asaad A, Friedman A. Prevalence and risk factors of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2008; 121(4):777-82.

26. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JSR, et al. Echocardiographic Markers of Elevated Pulmonary Pressure and Left Ventricular Diastolic Dysfunction are Associated with Exercise Intolerance in Adults and Adolescents with Homozygous Sickle Cell Anemia in the US and UK. *Circulation* 2011; 124(13):1452–1460.

27. Gordeuk VR, Minniti CP, Nouraie M, et al. Elevated tricuspid regurgitation velocity and decline in exercise capacity over 22 months of follow up in children and adolescents with sickle cell anemia. *Haematologica* 2011; 96(1):33–40.

28. Aliyu ZY, Gordeuk V, Sachdev V, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary artery systolic hypertension among sickle cell disease patients in Nigeria. *Am J Hematol* 2008; 83(6):485–490.

29. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350(9):886-95.

30. Minniti CP, Taylor JG, Hildesheim M, et al. Laboratory and Echocardiography Markers in Sickle Cell Patients with Leg Ulcers. *Am J Hematol* 2011; 86(8):705–708.