

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-88

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de MEDECINE INTERNE)

Par

Gauthier BLONZ

Né le 10 Février 1990 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2019

---

**LES ANEVRYSMES INTRACRANIENS DANS LA DREPANOCYTOSE, HORS  
VASCULOPATHIE CEREBRALE**

---

Président : Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Madame le Docteur Alexandra ESPITIA

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Hubert DESAL  
Monsieur le Professeur Pierre POTTIER

## **Remerciements**

*Au jury de thèse,*

**Au président du jury,** Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou

Vous me faites un immense honneur en acceptant de présider ce jury. J'ai eu la chance de compter parmi les internes de votre service, et d'avoir pu enrichir mes connaissances à votre contact. Merci pour votre bienveillance et votre fabuleux sens de la pédagogie.

**Au directeur de thèse,** Madame le Docteur Alexandra Espitia

Je te remercie d'avoir bien voulu encadrer ce travail, au milieu de ton emploi du temps surchargé. Merci pour ta gentillesse, ton dynamisme toujours intact, merci d'accompagner les petits jeunes comme moi et de les initier à la Médecine Interne. On apprend beaucoup à tes côtés, mais en premier de tes qualités humaines.

A Monsieur le Professeur Hubert Desal

Merci d'avoir pris part à cette thèse. Votre intérêt et votre motivation ont été précieux pour mener à bien ce travail. J'espère que les services de Médecine Interne et Neuroradiologie vont poursuivre pendant longtemps leur collaboration dans ces excellentes conditions.

A Monsieur le Professeur Pierre Pottier

Merci d'avoir accepté de prendre part à ce jury. J'ai pu mesurer vos grandes qualités d'enseignant à la faculté et tout au long de mon internat.

A tous mes cointernes, qui m'ont accompagné durant ce long internat. Avec qui j'ai partagé beaucoup de bons moments et de franches rigolades, mais aussi un certain nombre de galères. Une bien belle équipe qui compte à peu près toutes les spécialités ! J'ai appris auprès de chacun d'entre vous et vous m'avez aidé à tenir le rythme pendant ces années. Je le constate au quotidien : vous devenez de bons médecins et surtout de belles personnes. J'aurai plaisir à travailler avec vous si l'occasion se présente encore. Mention spéciale pour mes trois piliers de promotion de Médecine interne 2014.

Aux médecins, et aux équipes paramédicales des services d'oncohématologie du CHD, Pneumologie du CHU, Médecine interne du CHU, Néphrologie du CHU, Médecine Intensive-Réanimation du CHU, Réanimation du CHD, Maladies infectieuses du CHU, Médecine aigue gériatrique du CHU, et Réanimation du CH de Saint-Nazaire : j'ai adoré chacun de mes stages passés dans vos services. Continuez à nous apprendre, nous accompagner, nous faire grandir. Gardez votre énergie et votre bienveillance.

Aux amis de toujours, amis d'enfance et d'adolescence. C'est parfois difficile d'entretenir une amitié en suivant ces études très prenantes. Mais vous êtes toujours là, merci.

Aux amis de la fac, puissions-nous continuer longtemps à nous retrouver comme nous arrivons à le faire. Vous êtes un soutien précieux.

A ma famille, et belle-famille. J'ai toujours pu compter sur vous. Vous avez fait ce que je suis aujourd'hui. Vous m'avez rendu heureux et épanoui. Je vous aime. A mon papy doc, qui doit être fier de la naissance d'une nouvelle génération de « docs ».

A Raphaël, mon trésor, ma plus grande réussite. Et à ta maman Cloé, qui m'a tant écouté et tant soutenu : je vous aime.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	6
<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</b> .....	7
<b>INTRODUCTION</b> .....	8
Physiopathologie de la drépanocytose .....	8
Différents phénotypes .....	9
Histoire et épidémiologie de la drépanocytose .....	9
Histoire .....	9
Epidémiologie : dans le monde .....	10
Epidémiologie : en France .....	11
Manifestations cliniques et prise en charge .....	12
Les complications aiguës (non neurologiques) .....	12
Les complications chroniques (non neurologiques) .....	13
Les traitements .....	15
Les complications neuro-vasculaires de la drépanocytose .....	15
La vasculopathie cérébrale sténosante, ou macroangiopathie .....	16
La réalisation du doppler transcrânien .....	16
Les accidents vasculaires cérébraux .....	16
Généralités .....	16
Physiopathologie .....	18
Les AVC ischémiques .....	20
Les AVC hémorragiques .....	21
Traitements des AVC .....	21
Les anévrysmes intracrâniens .....	22
Définition et généralités sur les anévrysmes .....	22
Les anévrysmes intracrâniens dans la drépanocytose .....	23
Les anévrysmes intracrâniens dans d'autres pathologies .....	25
Problématique .....	26
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	26
Population de l'étude .....	26
Recueil des données .....	26
Comparaisons et tests statistiques .....	29

Autorisations.....	30
<b>RESULTATS</b> .....	31
Description de la cohorte entière .....	31
Réalisation d'une analyse cérébro-vasculaire par IRM.....	34
Prévalence des anévrismes intracrâniens.....	35
Réalisation des IRM ayant permis la mise en évidence d'anévrisme(s) .....	36
Caractéristiques des patients étudiés .....	37
Caractéristiques des anévrismes hors vasculopathie .....	38
Traitements effectués ou recommandés .....	41
Analyses statistiques comparatives .....	41
Régression logistique univariée.....	43
Régression logistique multivariée .....	44
Anévrismes survenant dans le cadre d'une vasculopathie.....	44
<b>DISCUSSION</b> .....	45
Limites de notre étude .....	48
Applicabilité en pratique clinique.....	49
Perspectives .....	50
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	51
<b>ANNEXES</b> .....	58
Annexe 1 : Score ELAPSS, utilisé pour évaluer le risque de majoration en taille d'un anévrisme intracrânien.....	58
Annexe 2 : Score PHASES, utilisé pour évaluer le risque de rupture d'un anévrisme intracrânien .....	59
Annexe 3 : Fiche standardisée utilisée lors de la relecture des IRM qui montraient une anomalie du calibre vasculaire, afin d'identifier les anévrisme(s) intracrânien(s) et préciser leurs caractéristiques .....	60

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CVO : Crise Vaso-Occlusive

CV : Capacité Vitale

DLCO: Diffusing capacity of the Lung for Carbon monoxyde

DOM : Département d'Outre-Mer

DTC : Doppler TransCrânien

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

ETT : Echocardiographie Trans Thoracique

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HTA : Hypertension Artérielle

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IT : Insuffisance Tricuspidienne

LDH : enzyme Lactate Déshydrogénase

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PACS : Picture Archiving and Communication System

PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes Informatiques

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

RNI : Recherche Non Interventionnelle

STA : Syndrome Thoracique Aigu

TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif

TVR : Trouble Ventilatoire Restrictif

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VGM : Volume Globulaire Moyen

## **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

Figure 2 : Anévrismes des artères cérébrales antérieures droite et gauche, et de l'artère carotide interne gauche découverts chez un patient drépanocytaire SS

Figure 3 : Localisation des anévrismes sur le polygone de Willis

Tableau 1 : Caractéristiques des patients drépanocytaires adultes suivis au CHU de Nantes (n=108)

Tableau 2 : Paramètres biologiques des patients drépanocytaires adultes suivis au CHU de Nantes (n=108)

Tableau 3 : Différences significatives observées selon le statut : IRM, ou pas d'IRM

Tableau 4 : Caractéristiques de la population étudiée (n=64)

Tableau 5 : Caractéristiques des 28 anévrismes intracrâniens présents hors vasculopathie chez 13 patients drépanocytaires

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients selon la présence d'anévrisme(s)

Tableau 7 : Régression logistique univariée des variables liées à la présence d'anévrisme(s)

Tableau 8 : Régression logistique multivariée des variables liées à la présence d'anévrisme(s)

## INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique rare affectant l'hémoglobine. Elle est la maladie génétique monogénique la plus répandue en France et dans le monde, et sa prévalence ne cesse d'augmenter. Il s'agit d'une maladie systémique chronique très invalidante responsable de nombreuses complications, qui représente un coût médico-économique important. Le parcours de soin des patients s'articule autour de la prise en charge des complications aiguës et du dépistage des complications chroniques, en l'absence de traitement curatif.

Elle est un véritable problème de santé publique et les pouvoirs publics ont pris des mesures pour améliorer le dépistage et la prise en charge de la maladie et de ses complications. Le suivi des patients en France s'organise autour de centres de référence et de centres de compétences régionaux.

Dans la littérature, il existe peu de données sur le développement d'anévrismes intracrâniens chez les patients drépanocytaires en l'absence de toute vasculopathie cérébrale. Cette complication nous est pourtant apparue particulièrement fréquente chez les patients suivis dans notre centre de compétences.

### Physiopathologie de la drépanocytose

Le terme drépanocytose est issu du grec *drepanon*, qui signifie faucille. Les autres noms désignant la maladie sont : hémoglobinose S et anémie falciforme. Il s'agit d'une maladie génétique monogénique (un seul gène responsable), autosomique, et récessive (une mutation sur chaque allèle est nécessaire pour exprimer la maladie).

L'hémoglobine humaine adulte (hémoglobine A ou HbA), représente 95 % de l'hémoglobine chez un adulte sain et est normalement composée de deux chaînes  $\alpha$  et deux chaînes  $\beta$ . Chaque chaîne est liée à un groupe appelé hème constitué d'un cation de fer complexé à une porphyrine capable de fixer les molécules d'oxygène.

La mutation responsable de la maladie siège sur le chromosome 11, au niveau du gène codant pour la chaîne  $\beta$ . Elle entraîne le remplacement de l'acide aminé en position n°6 de la chaîne, l'acide glutamique, par une valine. Ce changement d'un acide aminé hydrophile porteur d'une charge électrique négative par un acide aminé hydrophobe crée un site hydrophobe à l'extérieur de la chaîne  $\beta$  qui va pouvoir se lier avec d'autres sites hydrophobes externalisés lors de la transformation allostérique de l'oxyhémoglobine en désoxyhémoglobine. L'hémoglobine ainsi modifiée est appelée Hémoglobine S (HbS) (1).

Les complications liées à la drépanocytose découlent des propriétés de polymérisation de l'hémoglobine S. Il existe en premier lieu des perturbations membranaires à l'échelle de l'érythrocyte : formation de fibrilles qui rigidifient le globule rouge et diminuent sa déformabilité. La cellule ainsi fragilisée, on assiste à une hémolyse à bas bruit et donc à une anémie chronique. S'y ajoutent des phénomènes de vaso-occlusion : le globule rouge anormal induit l'expression de médiateurs de l'inflammation et de la coagulation, et l'activation de l'endothélium vasculaire. Les érythrocytes peuvent aussi activer directement l'endothélium par adhésion. L'endothélium ainsi activé recrute des leucocytes (en particulier des polynucléaires neutrophiles) au niveau des veinules post-capillaires. Les leucocytes devenus adhérents capturent les globules rouges déformés et ce phénomène engendre des épisodes vaso-occlusifs dans les plus petites veinules post-capillaires (2). L'occlusion entraîne une baisse de l'apport en oxygène dans les organes touchés, entretenant ainsi le phénomène en situation de crise (cercle vicieux). L'occlusion est aussi favorisée par une vasoconstriction importante du fait de l'hémolyse : la libération d'hème induit la consommation de monoxyde d'azote, qui est un puissant vasodilatateur. Enfin, il a été montré que l'hémoglobine S est

moins affine pour l'oxygène (3). Cette caractéristique a deux conséquences majeures : l'anémie est parfaitement bien tolérée à l'état de base (bonne délivrance de l'oxygène aux tissus) mais il existe une très grande sensibilité à l'hypoxie, quelle qu'en soit la cause.

La forme homozygote (HbS/HbS) n'est pas la seule à être responsable de la drépanocytose. Des formes graves sont aussi observées chez les patients hétérozygotes composites (ou double hétérozygotes) porteurs d'autres variants de l'hémoglobine : HbS et beta-thalassémie (HbS/Hb $\beta$ -thal ou S $\beta$ ), HbS et hémoglobinose C (HbS/HbC ou SC), SD Punjab, SO Arab pour les principales.

La physiopathologie est différente dans la forme SC puisque l'HbC ne polymérise pas mais cristallise, augmentant ainsi la concentration d'HbS. Dans ce cas, l'anémie est quasiment absente et la maladie moins sévère.

## **Différents phénotypes**

L'hémoglobine fœtale (HbF), constituée de deux chaînes d'alpha-globine et deux chaînes de delta-globine est largement majoritaire jusqu'à l'âge de trois mois. Les chaînes beta (et betaS) ne sont synthétisées qu'après cet âge. Il n'y a donc aucune manifestation de la maladie avant trois mois. Passés les trois mois le phénotype de la maladie évolue avec l'âge, avec une grande variabilité interindividuelle.

Chez l'enfant de moins de 5 ans, les complications sont dominées par le risque infectieux avec une susceptibilité accrue aux infections invasives à germes encapsulés (septicémie à pneumocoque...), qui sont responsables de la majeure partie des décès dans les pays en voie de développement. Il existe aussi un risque de séquestration splénique aigüe, et du classique syndrome « mains-pieds » chez le nourrisson.

Entre 5 et 15 ans, le risque infectieux diminue et on assiste à une augmentation de la fréquence des crises vaso-occlusives douloureuses. Les premières complications chroniques mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel peuvent apparaître.

Chez l'adulte, les complications aigües sont fréquentes et doivent être prévenues ou prises en charge précocement. Les complications chroniques sont multiples, avec une grande hétérogénéité selon les individus.

Les génotypes SS et S $\beta$ 0 sont les plus sévères (anémie profonde, espérance de vie diminuée, multiplicité des atteintes) tandis que le génotype SC n'a pas la même expression (maladie différente, globalement moins grave avec des complications liées à l'hyperviscosité).

Par ailleurs, on distingue classiquement un phénotype « hyper-hémolytique » avec au premier plan des complications vasculaires : hypertension artérielle pulmonaire, priapisme, ulcères de jambe, insuffisance rénale, accident vasculaire cérébral. Et un phénotype « vaso-occlusif » : crises vaso-occlusives à répétition, syndrome thoracique aigu, ostéonécroses.

## **Histoire et épidémiologie de la drépanocytose**

### **Histoire**

L'histoire de la drépanocytose aurait débuté entre 1100 et 200 avant J-C (4). À cette époque, les hommes deviennent sédentaires et s'installent autour des points d'eau où est pratiquée

l'agriculture. Les habitations deviennent un refuge pour l'Anophèle (espèce de moustique, vecteur du paludisme). La densité de population croissante favorise l'adaptation de nombreux pathogènes de l'animal à l'homme. C'est le cas du parasite responsable des formes graves de paludisme : Plasmodium Falciparum. La cible de ce parasite est le globule rouge. Au cours de l'histoire, le globule rouge a donc développé plusieurs stratégies pour se protéger du parasite en minimisant ses effets par des mutations variées. La mutation de la chaîne  $\beta$  serait apparue simultanément dans plusieurs zones d'Asie et d'Afrique, là où sévissait le plus le paludisme (4). En Afrique subsaharienne et en Inde, les zones de forte endémie drépanocytaire coïncident avec les zones d'infestation par Plasmodium Falciparum. Alors que la maladie drépanocytaire entraîne une surmortalité, le trait drépanocytaire chez les sujets hétérozygotes entraîne une protection contre les formes graves de paludisme qui a été mise en évidence dès 1949 (5). Une sélection positive s'exerce alors et dans certaines régions d'Afrique ce trait est présent chez un grand nombre d'habitants (6). La mutation thalassémique confère le même type de protection partielle contre le paludisme, expliquant la grande fréquence de ces deux types de mutation.

Jusqu'au début du XXe siècle, les anomalies de l'hémoglobine n'étaient présentes que dans les zones impaludées et dans les pays ayant connu un afflux d'esclaves d'origine africaine via le commerce triangulaire. La maladie, connue de longue date en Afrique où les populations l'attribuaient parfois à une forme de malédiction, restait jusqu'alors parfaitement ignorée des occidentaux. Le premier cas de syndrome drépanocytaire majeur n'a été décrit qu'en 1910 en Amérique du Nord, par un médecin de Chicago (le Dr JB Herrick) qui met en évidence des érythrocytes rigides et déformés sur le frottis sanguin d'un jeune étudiant d'origine antillaise souffrant d'anémie chronique. Certains avaient la forme d'une faucille, d'où le nom de « *sickle cell* » (7). Des anomalies similaires ne sont décrites qu'en 1925 chez un patient en Afrique (8).

Les travaux de Linus Pauling sur la structure des protéines permettent de faire un bond en avant dans la compréhension de cette maladie. Ils montrent que les sujets atteints de drépanocytose ont une migration électrophorétique de l'hémoglobine différente de celle des sujets sains. Les sujets homozygotes ne possèdent que l'HbS (SCD « *sickle cell disease* »). Ces travaux mettent en évidence que deux composants cohabitent chez des sujets hétérozygotes (« *sickle cell trait* »). Linus Pauling utilise pour la première fois le terme révolutionnaire de « maladie moléculaire » (9). Il obtiendra le prix Nobel de chimie en 1954.

L'origine génétique de la maladie est reconnue en 1956 lorsqu'un britannique du nom de Vernom Ingram met en évidence le changement d'acide aminé au sein de la structure de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (10). Les premiers tests de dépistage apparaissent aux Etats-Unis dans les années 1970. Ils se généralisent dans les années 1980 après la publication d'essais cliniques qui prouvent l'efficacité d'une prise en charge précoce des nouveau-nés drépanocytaires (11). Yuet Wai Kan met au point pour la première fois un dépistage anténatal basé sur l'étude de l'hémoglobine dans le sang du fœtus en 1977 (12), et plus tard avec des techniques basées sur l'analyse de l'ADN fœtal. Les premiers programmes de dépistages néonataux sont débutés à titre expérimental en France, aux Antilles et en métropole, en 1981.

Cette hémoglobinopathie a été reconnue comme une priorité de santé publique depuis 1990 en Guadeloupe, à l'échelle nationale en France depuis 2004, par l'OMS en 2006 et par l'ONU en 2008. Dans de nombreux Etats, il n'existe toujours pas de programme de dépistage et de prise en charge dédié à cette maladie.

## **Epidémiologie : dans le monde**

Dans le monde, plus de 150 millions de personnes sont atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur. Les dernières estimations publiées par l'OMS en 2008 faisaient état de 10,68 % de la population atteinte de drépanocytose dans la région Afrique. Ce chiffre n'était que de 0,84 % pour la deuxième région la plus touchée : le Moyen-Orient. Le pourcentage était de 0,68 % en Asie du Sud-Est, 0,49 % dans la région Amériques, 0,07 % en Europe. La maladie serait présente chez 2,28 % de la population mondiale. 85 % des naissances d'enfants drépanocytaires ont lieu en Afrique, ce qui représente 300 000 enfants chaque année (13). La drépanocytose est particulièrement fréquente chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie Saoudite, et de certains pays méditerranéens. Les migrations ont accru la fréquence de la maladie dans les Amériques, et les Antilles.

La prévalence du trait drépanocytaire est très hétérogène au sein d'une même région et varie selon les ethnies : 10-40 % en Afrique équatoriale, 1-2 % en Afrique du Nord, moins de 1 % en Afrique du Sud. Chez certaines populations en Ouganda, elle atteint 45 %.

La fréquence du trait détermine la prévalence de la maladie. Par exemple, rien qu'au Nigéria (pays de loin le plus peuplé de la région Afrique) où 24 % de la population est porteuse du trait, 150 000 enfants naissent chaque année avec la drépanocytose (14).

## Epidémiologie : en France

En France, un dépistage néonatal généralisé a été mis en place dans les départements d'outre-mer dès 1985. Un dépistage néonatal en métropole est possible depuis 2000 mais il repose sur un ciblage des populations dites à risque et est trop souvent associé à l'idée -fausse- que la drépanocytose ne touche que les personnes à peau noire. Les parents à risque de transmettre la drépanocytose sont surtout issus d'Afrique subsaharienne, des Antilles, du Maghreb. Les critères de ciblage sont présentés dans le tableau ci-dessous (15).

**Tableau 1 Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine, 2012 / Table 1 Criteria for targeting newborns at risk for major sickle cell disease syndrome in Metropolitan France, 2012**

### Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque) :

Départements français d'outre-mer : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte

Tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert

Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord

Inde, Océan Indien, Madagascar, Île Maurice, Comores

Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc

Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie

Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman

### Actuellement, pour que le nouveau-né soit testé :

1- Les deux parents doivent être originaires d'une région à risque.

2- Un seul des deux si le deuxième n'est pas connu.

3- S'il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille.

4- S'il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

Dans son rapport d'activités pour l'année 2016, l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant), chargée du dépistage néonatal de la drépanocytose, faisait état de 292 871 (France métropolitaine) et 39 349 (Outre-Mer) nouveau-nés ayant bénéficié du dépistage de la drépanocytose. Au total, 431 syndromes drépanocytaires majeurs ont ainsi été repérés : 356 en Métropole et 75 en Outre-Mer. 218 des 356 cas diagnostiqués en Métropole étaient en Ile-de-France (61,2 %). En 2016, on a donc fait trois fois plus de diagnostics de drépanocytose dans cette région que dans l'ensemble des DOM. La drépanocytose restait la maladie dépistée la plus fréquente dans la population

française. L'incidence globale sur la période de dépistage 1995-2016 était de 1/706, ce qui fait un total de 7644 enfants diagnostiqués en France en près de 20 ans (16). En Pays-de-la-Loire, le nombre de nouveau-nés testés en 2016 était de 4499 avec 8 enfants diagnostiqués. Depuis l'instauration du dépistage en 2000, 73 enfants ont été diagnostiqués à Nantes.

Actuellement, il existe un débat sur la forme concernant l'organisation du dépistage ciblé appliqué en France métropolitaine. D'une part parce que l'interrogatoire sur l'origine géographique peut être jugé discriminant dans un pays qui interdit par ailleurs toute statistique ethnique. D'autre part parce qu'il existe un métissage important après plusieurs générations, qui rend ce ciblage compliqué en pratique. Enfin, la grande fréquence du trait dans certaines régions métropolitaines engendre un nombre certain de faux négatifs. La HAS, saisie du problème, s'est prononcée en 2014 pour le maintien du système actuel de dépistage ciblé (17).

Il n'existe pas, actuellement, de registre des patients drépanocytaires en France. Des données sont obtenues à partir du dépistage (AFDPHE), des hospitalisations -via le programme de médicalisation des systèmes d'information- (PMSI), et du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC). Une étude descriptive de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France faisait état de 7355 patients drépanocytaires hospitalisés sur la période 2004-2009 (18).

Ces différentes sources permettent d'estimer entre 20000 et 30000 le nombre de patients drépanocytaires vivant en France Métropolitaine et dans les départements d'Outre-Mer. Un chiffre qui va augmenter dans les années qui viennent du fait du nombre de nouveaux cas diagnostiqués, de l'apport de l'immigration, de l'allongement de la durée de vie de ces patients.

## **Manifestations cliniques et prise en charge**

Pour guider le praticien dans la prise en charge très spécifique de ces malades, des « recommandations françaises du centre de référence de prise en charge de la drépanocytose adulte » ont été actualisées en 2015 et publiées dans la Revue de Médecine Interne (19). De même, un protocole national de diagnostic et de soins concernant les syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte a été élaboré par la HAS en 2010 (20). Il vient compléter celui concernant les enfants et les adolescents publié en 2005 (21). Le but de ces documents est « d'explicitier pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins des patients ».

On peut schématiquement classer les complications cliniques en deux catégories :

- Les complications aiguës pouvant engager le pronostic vital.
- Les complications chroniques, dégénératives, qui peuvent toucher tous les organes.

Nous avons choisi d'exposer les complications neuro-vasculaires dans un chapitre à part et de façon plus détaillée.

### **Les complications aiguës (non neurologiques)**

*Les crises osseuses vaso-occlusives (CVO) :*

Il s'agit de violentes douleurs osseuses (ou articulaires) pseudo-fracturaires. Elles sont le premier motif de recours au soin. La majorité des patients en font entre une et trois par an. Certaines crises mettent en jeu le pronostic vital.

### *Le syndrome thoracique aigu (STA) :*

Il s'agit de l'association d'un ou plusieurs symptômes respiratoires avec une nouvelle anomalie radiologique. C'est la deuxième complication la plus fréquente après la CVO et elle est la première cause de mortalité aiguë.

### *Le priapisme :*

C'est une urgence fonctionnelle du fait du risque de fibrose définitive des corps caverneux.

### *Les infections :*

Les patients drépanocytaires sont particulièrement sujets aux infections bactériennes, surtout à germes encapsulés. Le traitement de tout sepsis doit comporter en urgence une antibiothérapie probabiliste active sur le pneumocoque et les bacilles à Gram négatifs. Les infections les plus fréquentes sont : septicémies, pneumopathies, pyélonéphrites, cholécystites, et ostéomyélites.

### *L'anémie aiguë :*

Le taux d'hémoglobine de base propre à chaque patient drépanocytaire doit être connu. Une aggravation de l'anémie doit faire rechercher une cause (elles sont multiples). L'anémie de la drépanocytose étant chronique et régénérative, toute interruption de l'érythropoïèse entraîne une chute brutale et très importante du taux d'hémoglobine.

### *La séquestration splénique :*

Rencontrée principalement chez l'enfant, ou chez l'adulte ayant un taux basal d'hémoglobine élevé (SC et Sβ+), il s'agit de l'augmentation brutale du volume de la rate > 2 cm, avec une chute du taux d'hémoglobine > 2 g/dl. Le risque est vital par spoliation sanguine (hypovolémie et anémie aiguë).

### *Les complications hépto-biliaires :*

Elles font suite aux lithiases induites par l'hémolyse chronique et à la susceptibilité aux infections (cholécystite, angiocholite). Il existe aussi des CVO hépatiques, des séquestrations hépatiques, avec le risque de cholestase intra-hépatique aiguë potentiellement responsable d'hépatites fulminantes.

## **Les complications chroniques (non neurologiques)**

Ces complications sont le plus souvent asymptomatiques et d'évolution insidieuse au départ, mais peuvent évoluer vers des séquelles fonctionnelles très invalidantes. L'axe central de la prise en charge est le dépistage et la prévention de ces complications à intervalles réguliers.

### *La néphropathie drépanocytaire :*

La fonction rénale est altérée chez 80 % des patients passé l'âge de 60 ans. La néphropathie évolue sensiblement de la même façon que la néphropathie diabétique : la microalbuminurie précède l'apparition d'une protéinurie, puis d'un syndrome néphrotique et d'une glomérulosclérose. La présence d'une protéinurie indique un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les patients concernés doivent éviter la déshydratation et proscrire les néphrotoxiques.

### *La rétinopathie proliférante :*

Elle est très fréquente, en particulier chez les patients SC. Elle est le plus souvent asymptomatique mais expose à un risque de séquelles ophtalmologiques lourdes. Elle doit être dépistée annuellement et un traitement préventif par laser est indiqué précocement dès la mise en évidence de zones ischémiées.

### *Les atteintes pulmonaires :*

Les manifestations pulmonaires chroniques au cours de la drépanocytose comprennent les troubles ventilatoires obstructifs (asthme, hyperréactivité bronchique) et restrictifs (séquelles de STA, poumon chronique drépanocytaire), des anomalies de transfert alvéolocapillaire et l'hypertension pulmonaire.

### *Les atteintes cardiaques :*

Il existe presque constamment un hyper-débit lié à l'anémie chronique. L'adaptation à cette anémie se manifeste par une dilatation de l'oreillette gauche, et du ventricule gauche. Plusieurs types de complications sont possibles :

- Cardiomyopathie à fonction systolique conservée : en rapport avec l'augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche. L'insuffisance cardiaque diastolique est difficile à mettre en évidence puisque les mesures échographiques (rapport E/A et E/Ea) ne sont pas interprétables chez ces patients en hyper-débit.
- Cardiomyopathie à fraction d'éjection altérée : plutôt rare mais qui peut apparaître à un stade avancé.
- Cardiopathie ischémique : le plus souvent il s'agit d'une atteinte microcirculatoire et la coronarographie est normale. L'atteinte ischémique peut être mise en évidence par scintigraphie ou par l'IRM.
- Enfin, il peut exister une surcharge martiale secondaire aux transfusions itératives avec un tableau de cardiomyopathie dilatée qui peut entraîner troubles du rythme et mort subite.

### *Les atteintes hépatiques :*

Les hépatopathies chroniques sont dominées par l'hémochromatose post-transfusionnelle. La prévention repose sur la limitation des transfusions, la saignée avant une transfusion, et surtout l'utilisation de la technique d'échange transfusionnel sur machine. Il convient de comptabiliser chaque culot globulaire reçu par le patient. Le diagnostic repose sur le dosage de la ferritinémie couplée à l'IRM hépatique avec dosage des transaminases.

Certains patients développent une cholestase chronique. Les autres complications sont les hépatites virales B et C post-transfusionnelles, devenues extrêmement rares.

Le stade ultime de ces hépatopathies chroniques est la cirrhose.

### *Les atteintes ostéo-articulaires :*

L'ostéonécrose aseptique épiphysaire est particulièrement fréquente (entre 15 et 40 % des adultes). Elle concerne le plus souvent la tête fémorale, ou humérale, mais d'autres articulations peuvent être atteintes. Lorsqu'elle touche la hanche elle est souvent bilatérale et peut devenir extrêmement invalidante avec un risque de prothèse totale de hanche dans les cinq ans de l'ordre de 85 %.

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont très fréquentes mais leur prise en charge chez ces patients est mal codifiée. Dans tous les cas, les patients drépanocytaires adultes doivent systématiquement recevoir une supplémentation en vitamine D.

### *Les atteintes cutanées :*

Les complications cutanées sont dominées par les ulcères cutanés de la drépanocytose. Ces ulcères sont invalidants, d'évolution chronique, et ont un retentissement psycho-social important. Ils siègent aux membres inférieurs, sont parfois de grande taille, et peuvent persister pendant des années. La prévention est basée sur des règles hygiéno-diététiques, une hydratation cutanée, la prise en charge immédiate de la moindre plaie. Leur traitement est semblable à celui des autres types d'ulcères cutanés.

### *Les complications des transfusions :*

La première complication des transfusions est l'hémochromatose post-transfusionnelle. Il existe aussi un risque d'hyper hémolyse post-transfusionnelle (hémolyse post-transfusionnelle aigüe avec crise douloureuse, hémolyse retardée post-transfusionnelle). Ces complications sont graves, difficiles à diagnostiquer et sous-estimées. Elles sont souvent expliquées par une allo-immunisation anti-érythrocytaire qui résulte des différences de phénotype entre les groupes sanguins des patients drépanocytaires d'origine afro-antillaise, et ceux des donneurs d'origine caucasienne.

Les patients drépanocytaires doivent donc bénéficier d'un phénotypage érythrocytaire étendu, et de transfusions avec des culots compatibles. Chaque indication de transfusion doit être pesée et les culots comptabilisés. Les patients doivent bénéficier d'un suivi biologique approprié après transfusion (RAI, électrophorèse de l'hémoglobine).

## **Les traitements**

Le traitement d'une crise douloureuse repose sur l'éviction des facteurs favorisant l'hypoxie, sur l'hydratation, l'oxygénothérapie et les antalgiques. Le traitement de certaines complications aigües engageant le pronostic vital comporte les transfusions. Le but des transfusions est de faire baisser la quantité d'HbS au profit d'hémoglobine saine (HbA).

Le seul traitement de fond à ce jour est l'hydroxycarbamide. Il permet -entre autres effets- de favoriser la synthèse d'hémoglobine fœtale HbF, ce qui diminue la fréquence des crises et le recours aux transfusions.

Un traitement par chélateur du fer peut être indiqué en cas de surcharge martiale chez ces patients polytransfusés.

Chez certains patients sélectionnés en raison d'une maladie particulièrement sévère, un traitement par allogreffe de moelle osseuse est proposé. Récemment, deux patients ont été placés en rémission prolongée grâce à un traitement innovant de thérapie génique dans le cadre d'un essai thérapeutique de phase I/II (22).

Mais la prise en charge repose avant tout sur la prévention des infections (avec les vaccinations, l'antibiothérapie, l'éviction des foyers infectieux) et la prévention des crises douloureuses, de l'anémie aigüe (avec l'administration de folates), et des complications chroniques par des règles hygiéno-diététiques.

## **Les complications neuro-vasculaires de la drépanocytose**

### **La vasculopathie cérébrale sténosante, ou macroangiopathie**

Les patients drépanocytaires SS et S $\beta^0$  sont les plus exposés à cette complication. Il s'agit d'une atteinte des artères intracérébrales qui évolue dès la petite enfance et se manifeste par un épaississement de l'intima et une fragmentation de la média. Elle peut être responsable de sténoses artérielles (jusqu'à l'occlusion) voire de dilatations anévrysmales. Les sténoses touchent les gros vaisseaux de la base du crâne (macroangiopathie) : carotides internes, artères cérébrales antérieures et moyennes. Les artères carotides externes et vertébrobasilaires sont épargnées.

Les formes les plus sévères évoluent vers le développement d'un réseau de suppléance anastomotique artério-artériolaire télangiectasique fragile appelé réseau Moya-Moya, et qui expose au risque hémorragique (23).

La présence d'une vasculopathie sténosante est recherchée chez l'enfant par la technique du doppler transcrânien (DTC). Il s'agit d'un examen peu coûteux, non invasif, et reproductible. Le DTC est utilisé pour mesurer les vitesses moyennes des flux dans les artères transcrâniennes du polygone de Willis (artères carotide interne, cérébrale moyenne, et cérébrale antérieure). La vitesse des flux étant inversement corrélée au diamètre du vaisseau,

le DTC a permis de dépister les sténoses chez les enfants drépanocytaires (24). Chez ceux-ci, des vitesses anormalement élevées au doppler précèdent l'apparition de sténoses à l'IRM.

L'étude STOP I (25), pour *stroke prevention trial in sickle cell anemia*, a défini des vitesses >200 cm/s (au moins une mesure) comme pathologiques, tandis que des vitesses <170 cm/s (toutes les mesures) sont considérées comme normales et des valeurs entre 170 et 190 cm/s comme limites ou conditionnelles. Cet examen est depuis largement utilisé pour dépister la vasculopathie sténosante chez l'enfant. Des vitesses >200 cm/s prédisent un risque d'AVC de 40 % dans les trois ans (26). Les recommandations actuelles de la HAS sont en faveur de la réalisation d'un doppler transcrânien chez tous les enfants atteints de drépanocytose à l'âge de 12-18 mois et, en cas de normalité de l'examen, trois mois plus tard puis annuellement (21). Il n'y a pas de recommandation concernant sa réalisation chez l'adulte.

Dans un deuxième temps l'étude STOP II -en 2006- a prouvé que la mise en route d'un programme d'échanges transfusionnels pour maintenir un niveau d'HbS < 30 % chez les jeunes patients à haut risque d'AVC permettait de le faire diminuer à 2 % (27), soit une réduction de 92 % du risque d'AVC avec cette prise en charge.

### *La réalisation du doppler transcrânien*

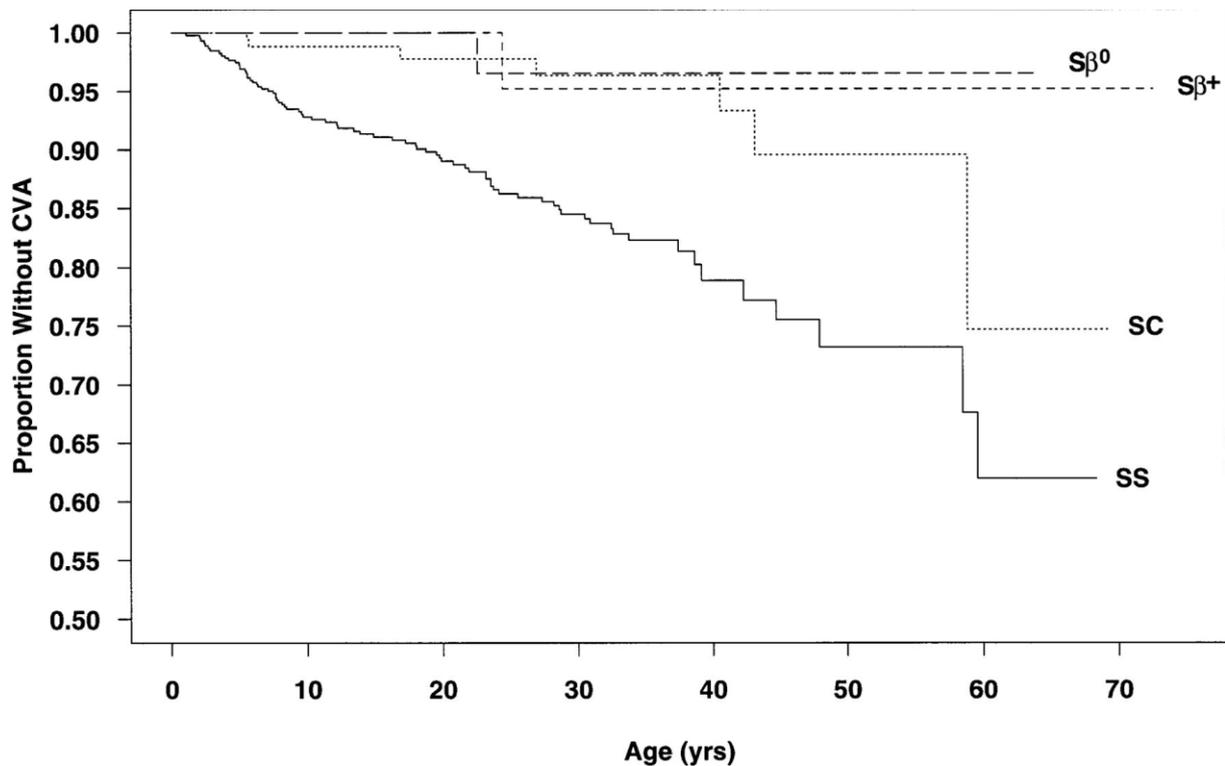
Le patient doit être en décubitus. L'opérateur réalise d'abord une analyse complète des troncs supra aortiques. Le DTC à proprement parler s'intéresse aux artères intracrâniennes de la base du crâne (carotide interne intrapétreuse, artère cérébrale moyenne, cérébrale antérieure, cérébrale postérieure, vertébrale, et tronc basilaire). Elles sont visualisées en doppler couleur, puis le flux est enregistré en doppler pulsé sur au moins deux segments. Les paramètres relevés sont les vitesses maximales systoliques, la moyenne des vitesses maximales, les index de résistance. Les lésions de vasculopathie sont localisées principalement sur le polygone antérieur (terminaison de la carotide interne et siphon, artère cérébrale moyenne, artère cérébrale antérieure).

## **Les accidents vasculaires cérébraux**

### *Généralités*

Les AVC sont une des complications les plus graves de la drépanocytose, et sont grevés d'une lourde morbi-mortalité.

La cohorte américaine *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), fondée sur le suivi de 4000 patients pendant 10 ans (1998 : avant l'étude STOP), a retrouvé un risque d'AVC de 11 % à l'âge de 20 ans, 15 % à 30 ans et 24 % à 45 ans chez les patients SS et respectivement 2, 4 et 10 % chez les patients SC. Les AVC étaient ischémiques dans 75 % des cas et hémorragiques dans 25 % des cas (28).



**Âge au premier AVC en fonction du génotype, Ohene-Frempong et al. *Blood* (1998)**

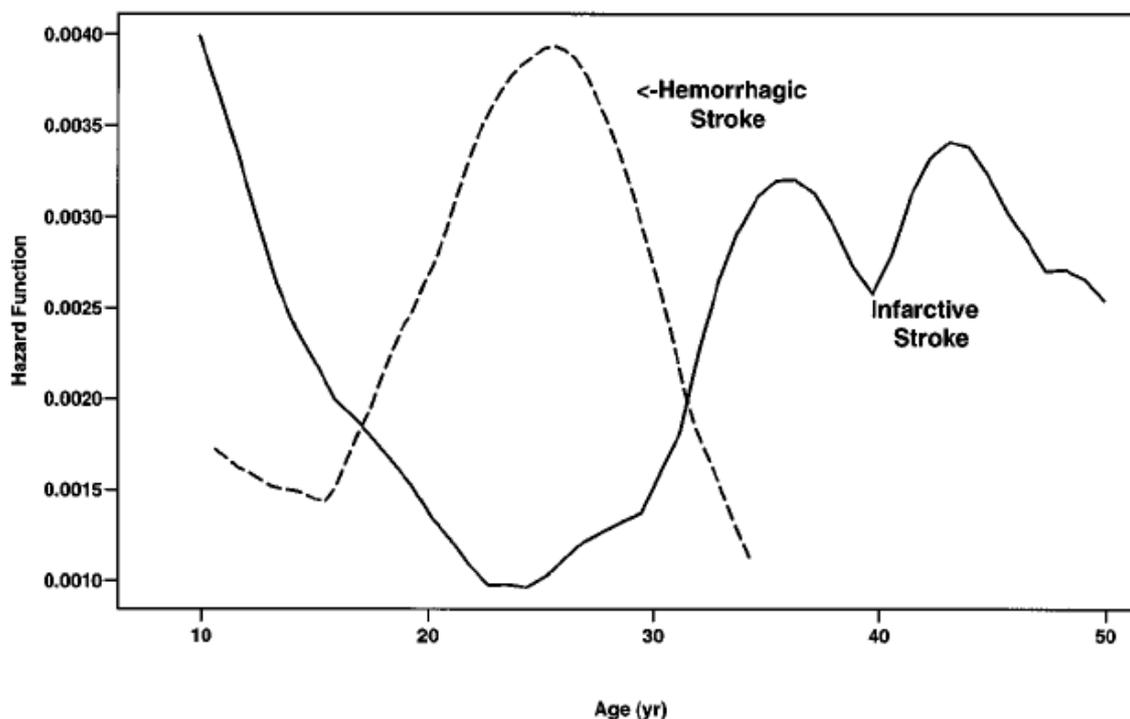
Dans une cohorte d'enfants, la *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study* (1998), le risque d'AVC chez les enfants drépanocytaires était 221 fois plus important que dans la population générale, et le risque d'infarctus cérébral était multiplié par 410 (29).

Le risque de récurrence après un premier épisode est très élevé puisqu'en l'absence de traitement, l'AVC récidive dans 67 % des cas dans les 12 à 24 mois suivant le premier épisode. Les transfusions au long cours réduisent ce risque à 10 % (30).

Depuis l'étude STOP et la mise en place de mesures préventives adéquates chez les patients à risque d'AVC, l'efficacité du protocole de dépistage par DTC a été confirmée par la chute spectaculaire du nombre d'AVC constatés. En témoignent le suivi d'une cohorte californienne (31) où l'incidence des AVC avait diminué de 80 % dans les deux ans ayant suivi la publication de STOP, et celui de la cohorte des dépistés néonataux de Créteil dans laquelle le risque de survenue d'AVC avant l'âge de 18 ans n'a été que de 1,6 % au lieu des 11 % attendus (32).

Le type d'AVC change selon l'âge des patients : le risque d'AVC ischémique est maximal chez l'enfant, même très jeune, tandis que le risque hémorragique est plus important chez le jeune adulte. Ensuite, le risque ischémique redevient plus important, possiblement en rapport avec le risque cardio vasculaire.

Dans la cohorte CSSCD, l'incidence des AVC hémorragiques passait de 0.17 pour 100 patients-années chez l'enfant de moins de 10 ans à 0.44 pour 100 patients-années entre 20 et 29 ans (28).



**Risque (Hazard ratio lissés) d'AVC ischémique ou hémorragique, en fonction de l'âge des patients drépanocytaires SS. Ohene-Frempong et al. *Blood* (1998)**

Le premier cas publié d'hémorragie sous arachnoïdienne chez un patient drépanocytaire l'a été en 1930 par Cook (données autopsiques chez un jeune garçon de 7 ans) (33). Les premiers rapports concernant des hémorragies anévrysmales chez des patients drépanocytaires ont été publiés en 1941 par Wertham et al (34).

Les hémorragies intra-cérébrales sont le plus souvent en rapport avec une vasculopathie sténosante sévère, aboutissant parfois à un réseau Moya-Moya très fragile. Seules 2 % des hémorragies intra-cérébrales chez les patients drépanocytaires seraient dues à un anévrysme rompu (35).

*Physiopathologie*

Les anomalies anatomiques de la vasculopathie sont observées dès 1939 sur des séries autopsiques (36), mais c'est avec l'essor de l'angiographie dans les années 1970 que sa participation à la pathogénèse des AVC chez les drépanocytaires est reconnue. Les premières hypothèses étaient que des petits vaisseaux finissaient par être obstrués par les drépanocytes. Mais les études angiographiques chez des patients ayant eu un AVC ont montré que les patients avaient des sténoses et des occlusions des gros vaisseaux intracrâniens. Les artères carotides internes étaient presque toujours affectées, tandis que les artères cérébrales moyennes et antérieures étaient moins impliquées, et la circulation postérieure quasiment épargnée. De 20 à 40 % des patients développaient un réseau de collatéralités de type Moya-Moya (37–39).

L'analyse histologique des vaisseaux en question retrouvait un épaissement intimal avec prolifération de fibroblastes et de cellules musculaires lisses, une fragmentation de la limitante élastique interne au niveau de la média, et un thrombus intraluminal surajouté (40,41).

Les drépanocytes étant anormalement adhérents à l'endothélium vasculaire, il a été montré une corrélation entre ce pouvoir d'adhérence chez un individu donné, et la sévérité clinique des manifestations vaso-occlusives (42). L'adhésion des érythrocytes à l'endothélium

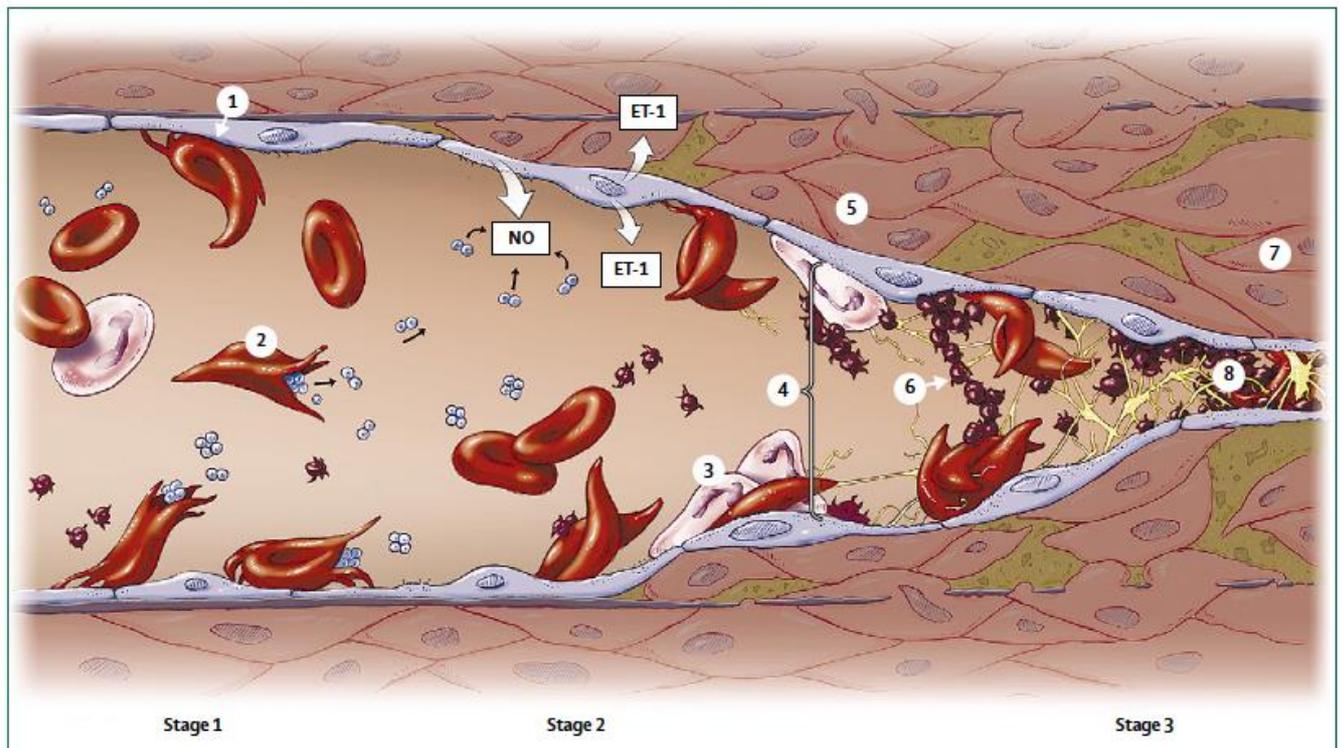
vasculaire a été observée *in vivo* sur des modèles de souris dans les capillaires et les veinules post-capillaires. Elle y est maximale car la pression hydrostatique et les forces de cisaillement (*shear stress*) sont faibles (43). Les mécanismes moléculaires impliquent des protéines comme la Thrombospondine, le VCAM et la P-sélectine. Les drépanocytes ainsi adhérents sont donc ralentis dans la microcirculation, favorisant la polymérisation de l'hémoglobine, ce qui déforme davantage le globule rouge et entraîne une vaso-occlusion. Ce phénomène occlusif est prépondérant dans la microangiopathie qui est responsable de petits infarctus siégeant au niveau des artères pénétrantes de faible calibre. Elle se manifeste par des AVC dits « infracliniques » (cf. ci-dessous).

La deuxième conséquence de cette adhésion est l'activation de l'endothélium vasculaire, qui va entraîner l'expression de facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ B, la sécrétion d'agents vasoconstricteurs (endothéline-1), et augmenter l'expression des molécules d'adhésion comme VCAM et ICAM (44). Ces phénomènes pourraient expliquer le remodelage vasculaire retrouvé dans la macroangiopathie.

L'alternance des phases d'ischémie/reperfusion entraîne aussi une inflammation locale, avec recrutement de leucocytes, augmentation de la perméabilité vasculaire, et production de dérivés oxydés toxiques (45).

La formation du thrombus est favorisée par un état pro-coagulant mis en évidence chez les patients drépanocytaires. L'hémostase secondaire est touchée du fait d'une augmentation basale des facteurs favorisant la coagulation comme la prothrombine, les complexes thrombine-antithrombine et plasmine-antiplasmine (46). L'hémostase primaire est aussi impliquée puisqu'une hyper activation plaquettaire a été mise en évidence chez ces patients et est corrélée avec les épisodes douloureux (47).

Enfin, les phénomènes hémolytiques chroniques participent à la pathogénèse des AVC en entraînant une déplétion du stock en NO. Le résultat est une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire. L'hème en excès est aussi responsable d'une activation de l'endothélium et de la coagulation. Ces phénomènes sont résumés dans la reproduction ci-après (44).



### **Vasculopathie et AVC dans la drépanocytose, d'après Switzer et al. *Lancet Neurol* (2006)**

*Erythrocyte anormalement adhérent à l'endothélium [1] et hémolyse chronique [2] entraînent une activation de l'endothélium, favorisant un état pro-inflammatoire avec recrutement de leucocytes [3] et agrégation plaquettaire [6]. Sécrétion d'endothéline-1 et de NO favorisant la vasoconstriction [4]. Le remodelage vasculaire survient secondairement avec prolifération de fibroblastes et cellules musculaires lisses [5] aboutissant à la vasculopathie [7] et favorisant les occlusions [8].*

#### *Les AVC ischémiques*

Dans l'étude CSSCD, les facteurs de risque d'AVC ischémique en analyse multivariée étaient : un antécédent d'accident ischémique transitoire (avec un risque relatif à 56), un taux basal d'hémoglobine bas, un syndrome thoracique aigu dans les 2 semaines précédentes. On retrouvait une corrélation avec le nombre d'épisodes de STA et avec le niveau de pression artérielle. Il existe plusieurs mécanismes pouvant aboutir à un infarctus cérébral : la vasculopathie sténosante de la drépanocytose, la microangiopathie de la drépanocytose, ou d'autres causes non spécifiques thrombo-emboliques (48).

Les AVC infracliniques ou silencieux, sont définis comme des infarctus visualisés par imagerie sans manifestation clinique associée. Ils sont la source d'une morbidité non négligeable, incluant des troubles neuropsychologiques et comportementaux. Les infarctus silencieux sont visibles à l'IRM sous la forme de petits hypersignaux de la substance blanche, dépistés en séquence T2 et FLAIR (49).

Dans la cohorte CSSCD, une IRM cérébrale a été pratiquée à l'âge de 6 ans chez les enfants suivis depuis leur naissance. Les examens mettaient en évidence des zones d'infarctissement chez 42 (18.3 %) d'entre eux (les enfants avec un antécédent d'AVC étaient exclus) (50). Dans une étude de 1997, où l'incidence d'AVC infraclinique atteignait 15 % chez 173 enfants âgés de 5 à 15 ans, les auteurs retrouvaient des altérations significatives du fonctionnement cognitif chez ces enfants (vocabulaire, compréhension verbale). Une IRM anormale était un

facteur de risque indépendant de déficit cognitif (Quotient intellectuel inférieur à 75). Les autres facteurs de risque indépendants de déficit cognitif étaient une anémie sévère (Hématocrite inférieure à 20 %) ou une thrombocytose (supérieure à 500 G/L) (24). Une étude chez 60 adultes drépanocytaires SS ou S $\beta^0$ , non sélectionnés, ayant un âge médian de 30 ans, retrouvait des infarctus silencieux chez 53 % d'entre eux (51). La présence d'un infarctus silencieux à l'IRM doit faire réaliser une analyse doppler à la recherche de vitesses anormales.

### *Les AVC hémorragiques*

Il s'agit des hémorragies intra-cérébrales (intraventriculaires ou intraparenchymateuses) et des hémorragies sous-arachnoïdiennes. Les transformations hémorragiques d'infarctus entrent dans un autre cadre. Il est primordial de distinguer un AVC ischémique d'un AVC hémorragique puisque la prise en charge est différente (cf. infra).

Les AVC hémorragiques sont responsables de la plus grande partie de la mortalité d'origine cérébrovasculaire dans la drépanocytose. Ainsi, dans la cohorte CSSCD, il n'y a eu aucun décès après 62 infarctus cérébraux, mais il a été observé 24 % de mortalité (dans les deux semaines suivant l'événement) après 38 saignements intracrâniens. Six des onze patients décédés l'étaient dans les 24 premières heures. Les facteurs de risque indépendants en analyse multivariée étaient un taux basal d'hémoglobine bas, et un taux de leucocytes élevé.

Dans la *Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study*, environ 3 % des patients drépanocytaires SS faisaient un AVC hémorragique avant 20 ans, ce qui est 250 fois plus que dans la population pédiatrique générale (29).

Une étude cas-témoin réalisée chez l'enfant, associait 15 cas d'hémorragie intracrânienne et 29 sujets témoins victimes d'un AVC ischémique, elle mettait en évidence une association entre une pression artérielle augmentée, l'utilisation de certains traitements dans les 14 jours précédents (transfusion, corticostéroïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens) avec la survenue d'un accident cérébral hémorragique. Cliniquement, la présentation différait nettement entre AVC ischémique et hémorragique. Les premiers se présentaient fréquemment avec des signes d'hypertension intracrânienne tels que : altération de la vigilance (86 %), céphalées (67 %), vomissements, et bradycardie. Les seconds se manifestaient par un déficit neurologique focal (90 %), une dysarthrie, ou une aphasie (52).

### *Traitements des AVC*

Quel que soit le type d'accident cérébral, il faut débiter les échanges transfusionnels en urgence de façon à optimiser la perfusion cérébrale. Le but est de faire baisser la quantité d'HbS à moins de 30 % (ou faire monter la quantité d'HbA à plus de 50 % chez les drépanocytaires SC). Les chances de récupération sont conditionnées par la rapidité des transfusions. Les échanges sont réalisés manuellement au départ, puis de façon automatisée (erythraphérèse) quand un accident hémorragique a été écarté par le scanner (produit anti-coagulant dans le circuit). Le scanner permet de déterminer s'il existe une contre-indication à la fibrinolyse quand ce traitement est indiqué. Un réseau Moya-Moya est une contre-indication absolue du fait du risque hémorragique. A contrario, un accident hémorragique doit faire rechercher une vasculopathie sous-jacente de type Moya-Moya. La présence d'une vasculopathie sténosante (confirmée par angioscanner, angio-IRM ou artériographie) indique un programme d'échanges transfusionnels au long cours.

## Les anévrysmes intracrâniens

### *Définition et généralités sur les anévrysmes*

Un anévrysme (ou anévrisme) est défini comme toute déformation de la paroi artérielle (perte de parallélisme). Il est toujours la conséquence d'une modification structurale de la paroi artérielle (la média -couche musculo-élastique- est défectueuse voire manquante). Les anévrysmes intracrâniens (AIC) sont par définition développés aux dépens d'une artère intracrânienne, à l'intérieur des méninges et du crâne. Il s'agit d'une issue (hernie) d'une mince couche de la paroi artérielle (l'intima) dans une zone de faiblesse de ladite paroi, créant une poche (sac anévrysmal) alimentée avec du sang à partir d'un collet. Ces anévrysmes peuvent être classés selon leur taille. La classification prend en compte la profondeur du sac herniaire mais aussi la largeur du collet. Il existe plusieurs classifications, dont celle de Higashida (53) qui distingue trois classes : petits à moyens (<15 mm), larges (15-25 mm) et géants (>25 mm). La prévalence des anévrysmes intracrâniens dans la population générale adulte serait autour de 3 % (0.5 à 6 % selon les bases de données angiographiques ou autopsiques) (54). En France, on estime que 1 à 2 % de la population est porteuse d'anévrysme(s) intracrânien(s), mais cette proportion est par exemple beaucoup plus importante dans les populations scandinaves (55).

Les anévrysmes se situent le plus souvent sur les vaisseaux de la partie antérieure du polygone de Willis, et seulement 8 à 14 % sont positionnés dans la circulation postérieure (tronc basilaire, artère vertébrale, branches de division situées en fosse postérieure) (56,57), ils sont presque toujours au niveau de la bifurcation d'une artère. Ils sont multiples dans 20-30 % des cas (54,58).

Avec le temps, leur taille et leur forme évolue. Dans la plupart des cas ces anévrysmes vont rester totalement asymptomatiques, et seront d'ailleurs diagnostiqués fortuitement. Exceptionnellement, ils vont grossir jusqu'à devenir une masse expansive et compressive symptomatique (anévrismes géants). Mais la complication la plus redoutée et difficile à prédire est la rupture d'anévrysme, qui sera responsable d'un accident vasculaire cérébral hémorragique (ou hémorragie intracrânienne) : hémorragie méningée/sous arachnoïdienne, ou hémorragie cérébro-méningée. Le pronostic est alors effroyable : la moitié des patients victimes d'une rupture d'anévrysme intracrânien décèdent avant même d'atteindre l'hôpital, la moitié de ceux qui sont traités décèdent dans les trente jours, et seulement un tiers des survivants obtiendra une récupération neurologique satisfaisante (59).

L'enjeu actuel est donc de définir le risque individualisé de rupture pour chaque patient, et de déterminer des seuils d'intervention au-delà desquels le rapport bénéfice-risque est en faveur d'une intervention prophylactique sur l'anévrysme afin d'empêcher sa rupture. Le but du traitement est d'exclure l'anévrysme de la circulation artérielle.

Il existe deux options thérapeutiques : le traitement par voie endovasculaire et le traitement neurochirurgical par chirurgie ouverte. Le choix thérapeutique dépend de plusieurs facteurs (taille et topographie anévrysmale, choix du patient, expérience de chaque centre) et est décidé au cas par cas pour chaque patient. Le traitement par voie endovasculaire peut faire appel à différentes techniques : occlusion du sac anévrysmal par des spires métalliques très souples (*coils*) à l'aide d'un microcathéter, plus rarement exclusion par positionnement d'un stent au niveau du collet. Le traitement chirurgical est réalisé sous anesthésie générale après une craniotomie et consiste à exclure l'anévrysme en posant un clip métallique à sa base.

Le traitement endovasculaire a montré sa supériorité dans le traitement des anévrysmes rompus par rapport au traitement chirurgical (étude ISAT pour « *International Subarachnoid Aneurysm Trial* » en 2002) (54). De façon plus générale, le traitement des anévrysmes en utilisant la voie endovasculaire constitue le traitement de première intention pour les anévrysmes non rompus et accessibles, même s'il n'a pas été évalué de façon prospective

dans cette indication. Les risques avec ce traitement, principalement thrombo-emboliques, plus rarement hémorragiques par rupture per-opératoire, sont faibles. Il nécessite un suivi en imagerie pour détecter une éventuelle recanalisation et la traiter si nécessaire.

Pour définir le seuil d'intervention, des facteurs de risque de rupture ont été identifiés, avec au premier rang la taille de l'anévrisme : le rapport de « *l'International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* » (ISUIA) en 1998 (60) indiquait un taux de rupture de 0,05 % par an chez les patients avec des anévrismes d'une taille inférieure à 10 mm de diamètre. Ce taux passait à 1 % par an si l'anévrisme avait plus de 10 mm de diamètre. Le taux de rupture des anévrismes géants (25 mm et plus) était de 6 % dans la première année.

D'autres facteurs de risque de rupture intrinsèques liés à l'anévrisme sont un collet étroit, une forme irrégulière, et certaines localisations. Les facteurs de risque de rupture liés au patient sont : le tabagisme, les hypercholestérolémies, un antécédent personnel ou familial de rupture d'anévrisme, mais surtout une hypertension artérielle. On tiendra aussi compte du contexte (plus un patient est jeune plus on aura tendance à intervenir).

Pour aider à la décision, des scores ont été établis. Le score ELAPSS permet de prédire l'augmentation de la taille d'un anévrisme. Il se base sur les critères suivants : antécédent d'hémorragie méningée (*Earlier subarachnoid hemorrhage*), localisation de l'anévrisme (*Location*), âge supérieur à 60 ans (*Age*), origine ethnique (*Population*), taille (*Size*) et forme de l'anévrisme (*Shape*) (61). Ce score prédisait un risque de majoration de la taille de l'anévrisme à trois ans de l'ordre de 5 % avec un score ELAPSS inférieur à 5 et de 43 % avec un score supérieur à 25. Il permet au médecin d'adapter le suivi des patients et la fréquence des examens de contrôle. Le score d'évaluation du risque PHASES, détermine le risque absolu de rupture à 5 ans basé sur les données groupées des cohortes prospectives américaine, canadienne, japonaise, néerlandaise et finlandaise. Il comprend les items : *Population, Hypertension, Age, Size, Earlier subarachnoid hemorrhage, et Site*. Ce risque absolu varie de 0.4% pour un score inférieur ou égal à 2 jusqu'à près de 18 % pour un score supérieur ou égal à 12 (62). Les scores ELAPSS et PHASES sont présentés en annexes.

Le plus souvent, les anévrismes sont distribués de façon sporadique et aléatoire au sein de la population. Il existe de rares formes familiales dans un contexte héréditaire, mais aussi des maladies prédisposant aux anévrismes intracrâniens : polykystose hépatorénale, dysplasies artérielles, maladies du tissu conjonctif (Marfan, Elher Danlos) ...

### *Les anévrismes intracrâniens dans la drépanocytose*

L'association entre drépanocytose et anévrisme intracrânien n'est étudiée que depuis le milieu des années 1980. Il existe un certain nombre de cas cliniques, qui suggèrent des localisations plutôt inhabituelles des anévrismes dans la circulation postérieure chez ces patients, et leur caractère souvent multiple. Dans une revue de Preul et al. en 1998, 44 cas d'anévrismes prouvés par angiographie ou autopsie chez des patients drépanocytaires avaient été étudiés : 57 % des patients étaient porteurs de multiples anévrismes (en moyenne 3), qui étaient plus fréquemment localisés dans le territoire vertébro-basilaire que dans la population générale (63).

Dans une étude rétrospective anglaise de Birkeland et al. entre 2007 et 2014 portant sur 1002 patients drépanocytaires adultes (avec un suivi de 9063 patients-années), il n'a été mis en évidence que 4 hémorragies méningées d'origine anévrismale. Mais 20 patients vivants -sur les 324 ayant bénéficié d'une IRM- étaient porteurs d'anévrisme(s) non rompu(s). Les patients de génotype SS étaient significativement plus atteints (8 % de prévalence), d'autant plus les femmes entre 30 et 39 ans (15 % étaient porteuses d'anévrisme(s)). Dans cette étude, 51 patients étaient atteints d'un syndrome de Moya-Moya (16 %), mais parmi eux seulement 3 étaient porteurs d'anévrisme(s) et l'association entre Moya-Moya et anévrisme était non

significative. Sur un total de 23 patients (anévrismes rompus -3 patients décédés- et non rompus), 9 (39 %) en présentaient plusieurs. 38 % des anévrismes étaient localisés dans la circulation postérieure. La taille des anévrismes rompus était de 3, 5 et 13 mm (64).

Dans une autre étude en 2014, Nabavizadeh et al. rapportaient 44 anévrismes chez 19 patients (dont 7 enfants), la prévalence était de 10.8 % chez les adultes. Les génotypes des patients étaient : 15 SS, 2 SC, 2 S $\beta$ <sup>0</sup>. Les anévrismes étaient situés pour 20.4 % d'entre eux dans la circulation postérieure. Les patients étaient porteurs de 2.3 anévrismes en moyenne. La vasculopathie sténosante était présente chez 7 de ces patients (36.8 %) (65).

Dans la revue de la littérature en langue anglaise effectuée par Nabavizadeh, on retrouvait 56 patients drépanocytaires porteurs de 105 anévrismes (1.87 par patient), 28 avec des anévrismes multiples (50 %), 34 anévrismes (32 %) se situant dans la circulation postérieure. En 2015, Saini et al. trouvaient 5 patients porteurs de 18 anévrismes parmi 179 enfants. Dans la majorité des cas ils étaient multiples (80 %) et bilatéraux (60 %) mais aucun n'était situé dans la circulation postérieure (66).

En 2018, Jabbarli et al. ont effectué une revue systématique de 129 cas de patients drépanocytaires porteurs d'anévrisme(s) rapportés dans la littérature, et ont réalisé une étude cas-témoin en utilisant 2451 patients-contrôles non drépanocytaires mais porteurs d'anévrisme(s). Il en ressort que les patients avec une drépanocytose étaient significativement plus jeunes au moment du diagnostic (27.1 vs 54.9 ans), moins souvent des femmes (57.7 vs 68.4 %). Les anévrismes étaient le plus souvent multiples (47 vs 34%) avec un nombre plus élevé d'anévrismes par patient (3.02 vs 2.56) que dans la cohorte contrôle. Les anévrismes non rompus étaient plus petits (3.27 vs 6.16 mm), plus fréquemment localisés dans le territoire de la carotide interne (45 vs 29%) ou dans la circulation postérieure (43 vs 20 %). Élément important : un âge supérieur à 30 ans, une taille supérieure à 7 mm, et une localisation dans la circulation postérieure, ressortaient comme facteurs de risque indépendants d'hémorragie sous arachnoïdienne (67). L'association avec une vasculopathie n'avait pas été étudiée.

Les hémorragies sous arachnoïdiennes par rupture d'un anévrisme intracrânien sont rares et représentent 2 % des accidents vasculaires cérébraux chez les drépanocytaires. Mais les premières séries de cas rapportant des anévrismes en 1991 concernaient des anévrismes rompus (68,69), et les anévrismes rompus représentent la majorité (78.5 %) de l'ensemble des cas d'anévrismes rapportés jusqu'à aujourd'hui dans la littérature chez des patients drépanocytaires adultes selon Yao et al, qui ont effectué une revue exhaustive de la littérature sur le sujet en 2017 (70). Cinquante-quatre pourcent de l'ensemble de ces anévrismes (rompus ou non) ont été traités chirurgicalement via une craniotomie. Dans la littérature, la chirurgie est donc l'option de premier choix.

McQuaker et al. ont été les premiers à rapporter l'utilisation d'une technique endovasculaire pour emboliser un anévrisme chez 2 patients drépanocytaires en 1998 (71). Vicari et al. ont utilisé cette voie pour emboliser de multiples anévrismes chez un même patient drépanocytaire en 2004 (72). Quelques autres cas ont été publiés dont Liaquat et al. qui ont utilisé cette technique sur 3 anévrismes rompus chez des drépanocytaires (73). La première véritable étude rétrospective sur la prise en charge par voie endovasculaire de ce type d'anévrisme est actuellement en cours de publication. Gallas et al. ont décrit 48 anévrismes diagnostiqués chez 26 patients. Dix-huit patients et 26 anévrismes ont été traités avec cette approche, dont 3 en situation hémorragique. Deux complications per-procédure étaient rapportées dans cet article : une perforation d'anévrisme responsable du décès du patient d'une part, et une occlusion d'une artère perforante responsable d'une hémiparésie transitoire d'autre part. Un autre patient est décédé un mois après la pose d'un stent utilisé pour exclure un volumineux anévrisme carotido-ophtalmique des suites d'une hémorragie intra parenchymateuse favorisée par les médicaments antiagrégants (74). La mortalité globale des

traitements endovasculaires était de 7.6 % et la morbidité de 11.5 %, ce qui est supérieur aux chiffres observés chez les patients non atteints de drépanocytose dans les études ISAT et ISUIA (54,60). Les auteurs concluaient que la bi antiagrégation plaquettaire rendait la pose de stent risquée chez les drépanocytaires, mais que le traitement endovasculaire était le traitement de premier choix dans les autres cas.

L'hypothèse physiopathologique avancée au moment des premières séries de cas pour expliquer l'apparition d'anévrismes chez les drépanocytaires, au regard de l'évolution du profil de risque chez ces patients -qui montrait un risque ischémique maximal chez l'enfant mais un risque hémorragique maximal chez le jeune adulte- était que les mécanismes aboutissant à une sténose ou à une dilatation anévrysmale se succédaient. Des modifications rhéologiques -conséquences de l'installation de sténoses chez l'enfant- étaient supposées être à l'origine de dilatations anévrysmales chez l'adulte (75).

Plusieurs types de données ont permis de formuler une deuxième hypothèse, qui consiste à dire que les deux phénomènes (sténoses et anévrismes) évoluent de façon concomitante. La mise en place dans les années 1990 de mesures pour réduire le risque ischémique n'a pas modifié le rapport entre risque hémorragique (de l'ordre de 15-25 %) et risque ischémique (de 75 à 85 % des cas d'AVC) : ce qui témoigne d'une réduction conjointe du risque hémorragique (52). Des facteurs de risque communs pour ces deux types d'AVC chez les patients drépanocytaires ont été mis en évidence (anémie sévère, hyperleucocytose). De même, des schémas histopathologiques similaires ont été décrits dans la vasculopathie sténosante et dans la paroi des anévrismes (hyperplasie intimale, fragmentation de la média, prolifération des fibres musculaires lisses). Une étude pédiatrique récente a mis en évidence à la fois des anévrismes et des lésions de vasculopathie chez certains jeunes patients (76). Ces éléments peuvent suggérer un développement concomitant de sténoses et d'anévrismes du fait de mécanismes physiopathologiques communs, comme proposé par Oyesiku et al, en 1991 (68). Ces auteurs ont émis l'hypothèse que les lésions endothéliales sont le *primum movens*, avec ensuite deux évolutions possibles : soit une régénération de la paroi aboutissant à une cicatrisation/fibrose excessive (sténose) soit une fragmentation/fragilisation de la paroi (anévrisme).

#### *Les anévrismes intracrâniens dans d'autres pathologies*

La maladie de Moya-Moya de l'adulte est une pathologie angiogénique liée à une sténose progressive des artères cérébrales situées à la base du cerveau, elle concerne aussi la portion intracérébrale des carotides internes. La conséquence est le développement d'un réseau collatéral qui donne un aspect angiographique en « fumée de cigarette » (« Moya-Moya » en japonais). Elle est parfois de transmission héréditaire, mais le plus souvent idiopathique. L'apparition de formations anévrysmales est une complication classique dont la prévalence est estimée à 14 % des patients. Comme chez le drépanocyttaire, les présentations peuvent varier selon l'âge, les adultes souffrant plus fréquemment d'hémorragie et les enfants d'accidents ischémiques.

Dans une étude rétrospective récente, 11 anévrismes étaient mis en évidence chez 11 patients parmi les 211 patients de la cohorte de patients atteints d'une maladie de Moya-Moya, et leur taux de rupture était de 63.6 % (77).

Dans la polykystose rénale autosomique dominante, les données issues de trois séries prospectives totalisant 266 patients retrouvaient une prévalence de 8 % pour les anévrismes intracrâniens (78). La plupart des anévrismes étant de petite taille et à faible risque de rupture, un algorithme de dépistage a été proposé. Il est recommandé d'effectuer un dépistage avec la réalisation d'une IRM chez les patients présentant une anamnèse familiale positive ou

un antécédent personnel de rupture d'anévrisme, ayant une profession à risque, ou en préparation d'une chirurgie majeure.

## **Problématique**

Il apparaît donc que les mécanismes à l'origine de la vasculopathie cérébrale sténosante dans les syndromes drépanocytaires majeurs ont été bien étudiés. Avant l'instauration des programmes d'échanges transfusionnels, il s'agissait de l'une des principales complications de la maladie, source d'une importante morbi-mortalité. Des explications physiopathologiques sont proposées, des facteurs de risque sont connus, un profil évolutif se dégage. Un dépistage et une prise en charge diagnostique et thérapeutique sont possibles avec un bénéfice considérable pour les malades.

Le lien entre le développement de pathologies vasculaires sténosantes sévères (a fortiori un réseau Moya-Moya) et l'apparition d'anévrismes est connu. Mais la prévalence des anévrismes semble être anormalement élevée chez les patients drépanocytaires, alors que la vasculopathie cérébrale de la drépanocytose devient très rare. De nombreux cas d'anévrismes survenant chez ces patients ont été rapportés dans des case report ou des séries de cas.

Néanmoins, dans la littérature, il n'est aucunement fait de distinction entre les anévrismes qui s'intègrent dans une vasculopathie et les anévrismes survenant hors vasculopathie. Les auteurs étudient parfois l'association avec un Moya-Moya mais cette présentation n'est que le stade ultime de la vasculopathie cérébrale sténosante drépanocytaire et représente une minorité de cas.

Ce travail consiste donc à étudier des anévrismes qui ne sont pas associés à une vasculopathie cérébrale sténosante (qu'elle soit sévère et non préalablement traitée, ou réfractaire au traitement).

Nous avons voulu décrire les caractéristiques des anévrismes intracrâniens survenant hors vasculopathie cérébrale sténosante, et des patients qui en sont porteurs, au sein de notre cohorte de patients présentant un syndrome drépanocytaire majeur.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **Population de l'étude**

Nous avons étudié l'ensemble des patients adultes atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur suivis au CHU de Nantes dans le service de Médecine Interne. Les patients étaient considérés comme suivis au CHU de Nantes lorsqu'ils avaient été vus en consultation spécialisée ou hospitalisés dans le service de Médecine Interne au moins une fois durant ces quatre dernières années (depuis 2014).

Le syndrome drépanocytaire majeur correspondait à une hémoglobinopathie confirmée par un médecin spécialiste (interniste ou hématologue). Il pouvait s'agir de la forme homozygote HbS/HbS, ou des formes hétérozygotes composites : HbS/HbC et HbS/Hb- $\beta$ -thalassémie.

### **Recueil des données**

Nous avons effectué un recueil monocentrique rétrospectif sur dossier informatisé des données cliniques, paracliniques et démographiques de l'ensemble des patients de cette cohorte.

Les caractéristiques biologiques dites « de base » ont été déterminées hors évènement aigu, et hors traitement (transfusion, hydroxycarbamide, saignée). Il s'agit souvent de paramètres obtenus en tout début de suivi (au diagnostic) afin d'affiner le phénotype du malade (VGM et hémoglobinémie de base font partie de la « carte d'identité » de la maladie propre à chaque patient).

Ainsi, lorsqu'elles étaient connues et disponibles, nous avons relevé chez les patients drépanocytaires les données suivantes :

*Les données démographiques :*

- Date de naissance
- Âge (en années)
- Sexe

*Les données cliniques et anamnestiques :*

- Tabagisme actif déclaré
- Présence d'une hypertension artérielle
- Présence d'un diabète (tous types confondus)
- Présence d'une hypercholestérolémie
- Nombre de crise vaso-occlusives en moyenne, dans l'année, ayant nécessité une interruption de travail ou a fortiori une hospitalisation, déclaré par le patient en consultation
- Antécédent de splénectomie
- Présence ou non d'épisodes de priapisme chez les hommes
- Antécédent de syndrome thoracique aigu, le cas échéant leur nombre
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique constitué
- Traitement en cours par hydroxycarbamide, le cas échéant la durée (en mois) et la posologie maximale (en milligrammes par jour)
- Suivi d'un programme d'échanges transfusionnels automatisés (en cours ou actuellement stoppé)
- Chez les femmes, antécédent de grossesse (menée à terme ou non), le cas échéant leur nombre
- Indication de la première IRM cérébrale

*Les données paracliniques :*

- Génotype : SS, SC, ou S $\beta$  (obtenu à partir des données de l'électrophorèse de l'hémoglobine +/- complétée d'une analyse moléculaire de l'hémoglobine)
- Taux d'hémoglobine de base (exprimé en gramme par décilitre ou g/dl)
- Taux d'hémoglobine S de base –c'est-à-dire hors apport transfusionnel récent- (exprimé en pourcentage ou %) à l'électrophorèse de l'hémoglobine
- Volume globulaire moyen (VGM) basal (exprimé en femtolitre ou fl)
- Taux d'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) dans le sang à l'état basal (exprimé en unité internationale par litre ou UI/l)
- Taux d'hémoglobine fœtale (HbF) basal à l'électrophorèse de l'hémoglobine, exprimé en pourcentage
- Mesure de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, exprimée en ml/min, à partir du dernier dosage disponible

- Présence d'une rétinopathie drépanocytaire (proliférante ou non) au fond d'œil
- Présence d'ostéonécrose(s), confirmée(s) par des examens radiologiques, quelle que soit leur(s) localisation(s)
- Présence d'une atteinte rénale, avec constatation d'une ou des anomalie(s) suivante(s) :
  - Protéinurie pathologique, définie comme une protéinurie supérieure à 300mg/24h ou 0.3g/g de créatininurie
  - Présence d'une insuffisance rénale chronique, au moins légère (clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault inférieure à 90 ml/min)
- Présence d'une atteinte respiratoire, avec constatation d'une ou des anomalie(s) suivante(s) :
  - Trouble ventilatoire obstructif (défini comme un rapport de Tiffeneau VEMS/CV < 0.7)
  - Ou trouble ventilatoire restrictif (défini comme une capacité pulmonaire totale inférieure à 80 % de la valeur théorique corrigée pour l'ethnie)
  - Ou trouble de la diffusion alvéolo-capillaire (définie comme une DLCO corrigée sur l'hémoglobine < 70 %)
- Présence d'une atteinte de la fonction cardiaque, avec constatation d'une ou des anomalie(s) suivante(s) :
  - Dysfonction systolique du ventricule gauche (définie comme une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) estimée à l'échographie inférieure à 0.5)
  - Dysfonction diastolique du ventricule gauche (troubles de la relaxation +/- associés à des troubles de la compliance à l'échographie)
  - Suspicion d'une hypertension pulmonaire à l'échographie, estimée à partir du flux doppler continu d'insuffisance tricuspide (IT), définie comme une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) supérieure à 45 mmHg
- Antécédent de maladie veineuse thrombo-embolique (MTEV) : thrombose veineuse profonde confirmée par échographie-doppler, et/ou embolie pulmonaire confirmée par scintigraphie de ventilation/perfusion ou angioscanner thoracique, et/ou thrombophlébite cérébrale visualisée au scanner.
- Présence d'une vasculopathie cérébrale étant définie par : la présence de sténose(s) ou occlusion(s) artérielle(s) non athéromateuse(s) des artères intracrâniennes de la base du crâne à l'imagerie (avec ou sans syndrome de Moya-Moya), et/ou d'une accélération pathologique (>200 cm/s) des flux mesurés par la technique du doppler transcrânien et confirmée par un second examen. L'enregistrement d'un seul segment artériel sténosé au doppler et/ou à l'IRM étant nécessaire et suffisant pour poser le diagnostic de vasculopathie cérébrale sténosante.

L'ensemble de ces données a permis une première analyse descriptive de l'ensemble des patients de la cohorte.

Nous avons identifié les patients ayant bénéficié au cours de leur suivi d'au moins une analyse cérébro-vasculaire par imagerie : angioscanner cérébral ou imagerie par résonance magnétique avec angiographie (angio-IRM). Il n'existe pas de recommandation à l'heure actuelle pour réaliser ces examens de façon systématique chez l'ensemble des patients drépanocytaires. L'indication était donc posée par le médecin spécialiste référent du malade. Cette analyse a pu être réalisée à n'importe quel moment du suivi du patient depuis que le système informatisé d'archivage et de stockage des images et comptes-rendus d'imagerie (*Picture Archiving and Communicating System* ou PACS) a été installé au CHU (en place depuis 2008). Les examens ont tous été réalisés au sein du service de radiologie du CHU. Les images ont été interprétées par un des radiologues du CHU spécialisés en neuro-imagerie. Nous avons relevé l'indication de la première imagerie. Nous avons aussi revu tous les comptes-rendus disponibles puisque certains patients en avaient eu plusieurs. A partir de ces comptes-rendus, nous avons identifié les patients chez qui il était fait mention d'une anomalie du calibre vasculaire telle que « ectasie » ou « anévrisme ». Nous avons relevé l'indication de l'examen ayant permis la découverte de l'anomalie.

Un radiologue spécialiste de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle a relu la dernière IRM disponible des patients porteurs d'une anomalie du calibre vasculaire. Cette seconde lecture a pris la forme d'une fiche standardisée (présentée en annexe) afin de préciser les données suivantes :

*Les données concernant les anomalies vasculaires visualisées à l'imagerie :*

- Machine utilisée pour l'acquisition des images
- Présence de fines collatérales développées à partir de la terminaison carotidienne (réseau Moya-Moya)
- Présence effective d'anévrisme(s) intracrânien(s)
  - Nombre
  - Localisation
  - Forme
- Prise en charge du/des anévrisme(s)
  - Traitement effectué si déjà réalisé
  - Surveillance recommandée s'il y a lieu
  - Traitement recommandé s'il y a lieu

## **Comparaisons et tests statistiques**

Toutes les données d'identification ont été préalablement anonymisées, et nous avons utilisé le logiciel Excel de Microsoft pour la confection de notre base de données.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Pvalue (interface graphique du logiciel de statistique R, accessible en ligne sur internet).

Les intervalles de confiance pour une proportion (prévalence) ont été calculés avec la méthode de Wilson (recommandée pour des petits effectifs) avec un risque alpha de 5 %.

Pour les comparaisons, nous avons utilisé le test exact du Chi2 lorsque les variables étaient des données binaires et que les effectifs étaient au moins égaux à cinq dans chaque groupe. Dans le cas contraire nous avons utilisé le test exact de Fisher.

Concernant les variables continues, la normalité de répartition a d'abord été testée avec le test de Shapiro-Wilk. Dans un deuxième temps, les variables dont la répartition suit une loi normale ont été analysées et comparées en utilisant le Test de Student, et celles n'étant pas de

répartition normale ont été analysées et comparées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney.

Deux groupes à comparer ont été constitués :

- Un premier groupe comprenant les patients drépanocytaires de la cohorte ayant bénéficié d'une analyse cérébro-vasculaire par IRM, et qui n'avaient pas de vasculopathie ni d'anévrisme intracrânien.
- Un second groupe comprenant les patients de la cohorte atteints d'un ou plusieurs anévrisme(s) intracrânien(s), et qui n'avaient pas de vasculopathie.

Les comparaisons ont porté sur 11 variables quantitatives (âge, clairance de la créatininémie, hémoglobininémie de base, VGM de base, taux de LDH basal, HbF basale, HbS basale, posologie d'hydroxycarbamide, nombre de CVO par an, nombre de STA, nombre de grossesses) et 19 variables qualitatives (sexe, génotype, atteinte cardiaque, atteinte respiratoire, atteinte rénale, antécédent de : AVC/diabète/HTA/dyslipidémie/splénectomie/ostéonécrose/rétinopathie/STA/tabagisme/MTEV/grossesse/priapisme, traitement par : échanges érythrocytaires/hydroxycarbamide).

Les analyses de régression logistique binaire uni- et multivariée ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 17.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) dans l'objectif de mettre en évidence les facteurs associés à la présence d'anévrisme(s) hors vasculopathie chez les patients drépanocytaires.

En plus des variables démographiques d'intérêt, les variables statistiquement significatives ou ayant un  $p < 0,2$  en analyse univariée ont été introduites dans le modèle en analyse multivariée. La multi colinéarité a aussi été prise en compte dans le choix des variables sélectionnées pour le modèle multivarié. À noter qu'un choix a été fait entre les duos de variables fortement corrélées ( $p > 0,6$ ) pour n'en inclure qu'une des deux dans l'analyse statistique.

Les risques relatifs ont été exprimés en Odds Ratio (OR), avec intervalle de confiance à 95 %. Les variables ayant des valeurs de  $p < 0,05$  sont considérées comme étant significatives.

Le Flow chart a été réalisé avec le logiciel Lucidchart, accessible en ligne. Les tableaux ont été créés avec le logiciel Word de Microsoft.

## **Autorisations**

Notre travail s'intégrant dans un projet de recherche non interventionnelle (RNI), à dimensionnement monocentrique, sur données existantes (hors loi Jardé), nous n'avons pas sollicité l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP).

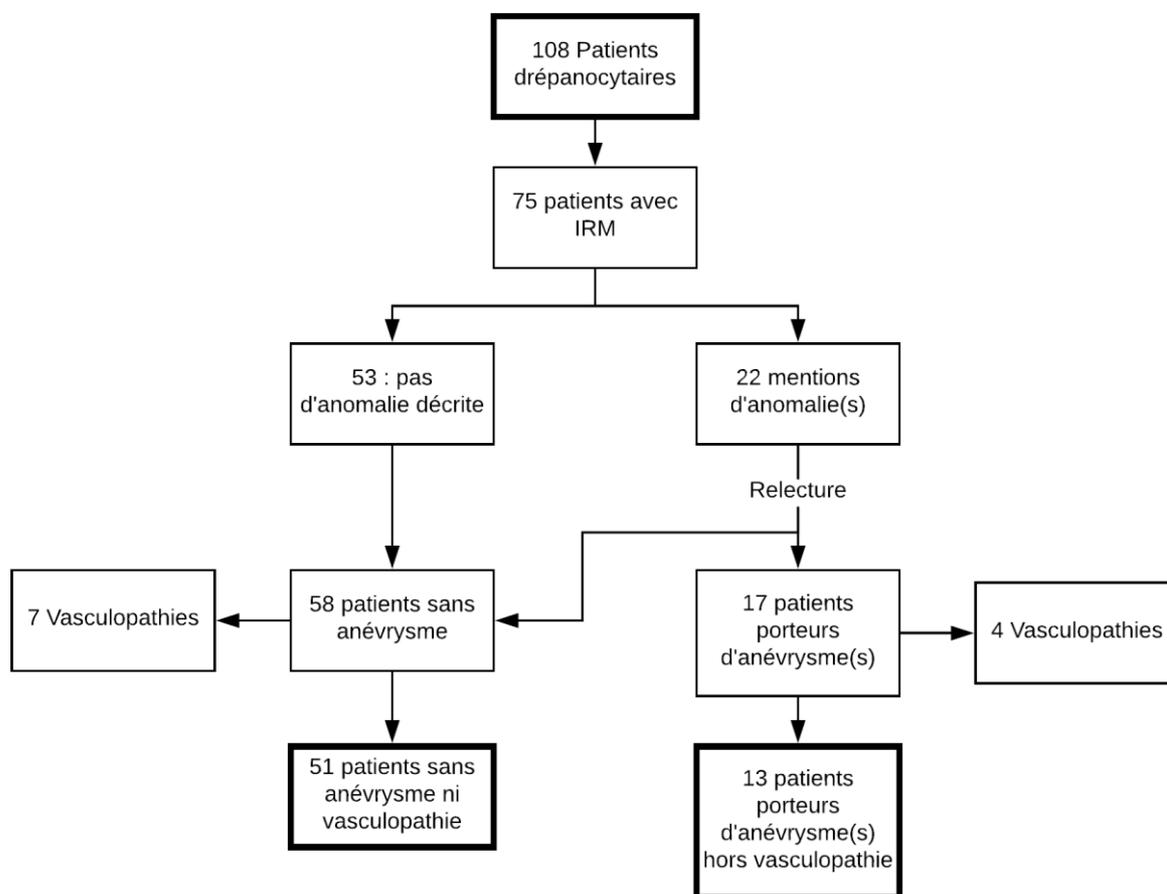
De même, cette étude a été menée selon la Méthodologie de Référence MR 003 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) et n'a pas fait l'objet d'une demande d'autorisation-recherche dans le domaine de la santé auprès de la CNIL.

Nous avons remis une « fiche d'information projet de RNI » à la Direction de la Recherche Clinique (DRCI) du CHU.

Les patients n'ont pas été informés de leur inclusion dans l'étude en cours, et de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude. On souligne l'absence de retentissement de cette étude sur les choix thérapeutiques ou la prise en charge des patients.

## RESULTATS

Le *Flow chart* (Figure 1) résume notre démarche.



**Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude**

### Description de la cohorte entière

La cohorte de patients adultes atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur suivis régulièrement au CHU de Nantes depuis 2014 comportait 108 patients, dont 3 étaient décédés au moment du recueil.

Parmi ces trois patients :

- un homme est décédé à l'âge de 42 ans dans le service de réanimation d'une défaillance multi viscérale en lien avec une infection fongique invasive et une réplication EBV responsables d'un syndrome d'activation macrophagique, et dans le cadre de l'évolution d'un lymphome de Hodgkin.
- une femme est décédée à 48 ans d'un coma métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale et hépatique terminale.
- un homme est décédé à 45 ans d'un arrêt cardio-circulatoire au décours immédiat d'une intervention chirurgicale pour mise en place d'une boucle cervicale en vue d'une hémodialyse.

Cette cohorte était composée de 46 hommes (43 %) et 62 femmes (57 %).

L'âge moyen des patients était de  $32.7 \pm 10.3$  années : le plus jeune avait 18 ans et le plus âgé 62 ans.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *tableau 1*.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients drépanocytaires adultes suivis au CHU de Nantes (n=108)**

	n/(n effectif*)	Valeur
<b>Données démographiques</b>		
Âge moyen en années (écart type)		32.7 ( $\pm 10.3$ )
Âge < 20 ans (%)	6/108	5.6
Âge 20-30 ans (%)	38/108	35.2
Âge 30-40 ans (%)	33/108	30.6
Âge 40-50 ans (%)	23/108	21.3
Âge > 50 ans (%)	6/108	5.6
Sexe féminin (%)	62/108	57.4
<b>Données cliniques</b>		
Génotype SS (%)	67/108	62.0
Génotype SC (%)	28/108	25.9
Génotype S $\beta$ (%)	13/108	12.0
Tabagisme actif (%)	13/102	12.7
Hypertension artérielle (%)	10/102	9.8
Vasculopathie cérébrale (%)	11/108	10.2
Antécédent d'AVC (%)	10/108	9.3
Rétinopathie (%)	39/105	37.1
Antécédent de splénectomie (%)	8/99	8.1
Antécédent de priapisme chez les hommes (%)	17/46	37
Antécédent de MTEV (%)	13/108	12.0
Antécédent de STA (%)	47/108	43.5
Antécédent d'ostéonécrose (%)	35/108	32.4
Nombre moyen de STA (écart type)	47/108	2.0 ( $\pm 1.6$ )
Nombre médian de CVO / an [écart interquartile]	65/108	2.0 [1.0; 4.0]
Atteinte respiratoire (%)	63/95	66.3
TVR (%)	28/90	31.1
TVO (%)	18/89	20.2
Altération DLCO (%)	48/77	62.3
Atteinte cardiaque (%)	10/93	10.7
Dysfonction systolique (%)	5/93	5.4
Dysfonction diastolique (%)	3/93	3.2
HTAP (%)	3/89	3.4
Atteinte rénale (%)	20/99	20.2
Protéinurie (%)	16/97	16.5
Insuffisance rénale (%)	10/102	9.8
Greffe rénale (%)	3/108	2.8
<b>Données thérapeutiques</b>		
Echanges transfusionnels (%)	23/105	21.7
Traitement par hydroxycarbamide (%)	38/104	36.5

\*La différence entre 108 et le nombre indiqué représente les données manquantes.

On retrouvait que le génotype le plus représenté était très majoritairement le génotype SS (62 % des malades), devant le génotype SC (25.9 %) et le génotype S $\beta$  (12 %). Onze patients (10.2 %) avaient une vasculopathie cérébrale sténosante, et 10 (9.3 %) avaient déjà fait un accident vasculaire cérébral constitué (tous ischémiques).

Les facteurs de risque cardio-vasculaires étaient peu présents avec seulement 13 patients fumeurs déclarés, 10 hypertendus, et 2 patients traités pour une hypercholestérolémie. Parmi les nombreuses atteintes d'organes, on constatait une atteinte respiratoire fréquente avec une DLCO (corrigée sur l'hémoglobine) altérée chez 62.3 % des malades. Les autres atteintes les plus fréquentes étant : une rétinopathie chez 37.1 % des malades, des ostéonécroses chez 32.4% d'entre eux, un priapisme chez 37 % des hommes. On pouvait noter aussi la présence d'une protéinurie pathologique chez 16.5 % des patients.

Concernant la prise en charge thérapeutique, on mettait en évidence que 23 patients (21.7 %) avaient suivi pendant une certaine période un programme d'échanges transfusionnels et 38 (36.5 %) étaient traités avec de l'Hydroxycarbamide au moment du recueil des données. La durée moyenne de traitement par Hydroxycarbamide était de 65 ( $\pm$  45) mois. Un patient avait été guéri de sa drépanocytose à la suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Nous avons aussi relevé certains paramètres biologiques qui sont habituellement monitorés chez les patients drépanocytaires.

Ces paramètres biologiques sont exposés dans *le tableau 2*.

**Tableau 2 : Paramètres biologiques des patients drépanocytaires adultes suivis au CHU de Nantes (n=108)**

	Effectif*	Moyenne ( $\pm$ Écart type)	Médiane	Minimale	Maximale
Clairance de la créatinine selon Cockcroft en ml/min	84	121.6 ( $\pm$ 30.8)	130	-	160
Hémoglobinémie à l'état basal en g/dl	100	9.47 ( $\pm$ 1.68)	9.00	5.50	13.0
Volume globulaire à l'état basal en fl	99	82.2 ( $\pm$ 12.1)	80.0	55	120
Taux d'HbS à l'état basal en pourcent	69	77.3 ( $\pm$ 15.3)	81.0	41	96
Taux d'HbF à l'état basal en pourcent	62	8.98 ( $\pm$ 9.10)	6.00	0	40
Taux de LDH plasmatique à l'état basal en UI/l	83	376 ( $\pm$ 172)	324	137	1000

**\*La différence entre 108 et le nombre indiqué représente les données manquantes.**

On constatait une hémoglobinémie de base à  $9.47 \pm 1.68$  g/dl, avec un taux de LDH basal en moyenne à  $376 \pm 172$  UI/l (soit 1.5 fois la norme supérieure). Le taux moyen d'HbF sans traitement était de  $8.98 \pm 9.10$  %.

L'hémoglobinémie basale moyenne était de :

- $10.96 \pm 1.25$  g/dl chez les patients de génotype SC
- $10.04 \pm 1.68$  g/dl chez les patients de génotype S $\beta$
- $8.58 \pm 1.35$  g/dl chez les patients de génotype SS

L'estimation de la fonction rénale avec la mesure de la clairance de la créatininémie selon la formule de Cockcroft mettait en évidence un état d'hyperfiltration chez une partie importante des malades, avec des valeurs parfois très augmentées. L'insuffisance rénale n'était pas rare (10 malades) et 3 patients avaient même été transplantés d'un rein.

## Réalisation d'une analyse cérébro-vasculaire par IRM

Parmi les 108 patients, la majorité avait bénéficié d'une analyse cérébro-vasculaire avec étude du polygone de Willis pendant son suivi. Tous les patients qui avaient passé un examen de type tomodensitométrie avec angiographie (scanner injecté) avaient aussi bénéficié d'une IRM encéphalique.

Nous avons identifié 75 patients (69 % du total des patients) qui avaient passé au moins une IRM encéphalique. Les IRM avaient été programmées (examen de routine ou réalisé en semi-urgence), aucune n'avait été réalisée en urgence dans un contexte de mise en jeu du pronostic vital.

Nous avons relevé l'indication de la première demande d'IRM pour chacun des 75 patients :

Cette IRM avait été réalisée :

- Avant une chirurgie lourde programmée pour 1 patient (1.3 % des IRM)
- Devant un doute sur une image d'addition vasculaire à l'échographie pour 1 patient (1.3 % des IRM)
- Devant un antécédent d'AVC ischémique pour 1 patient (1.3 % des IRM)
- Devant des troubles cognitifs pour 2 patients (2.7 % des IRM)
- Devant un antécédent de thrombophlébite cérébrale pour 3 patients (4 % des IRM)
- Devant un antécédent de vasculopathie cérébrale pour 4 d'entre eux (5 % des IRM)
- Devant des signes cliniques neurologiques centraux (antécédent de paralysie, troubles phasiques, ou convulsions) pour 5 patients (6 % des IRM)
- Devant des céphalées pour 5 patients (6 % des IRM)
- De façon systématique, pour servir d'examen de référence pour 54 d'entre eux (72 % des IRM et 50 % du total des patients).

Il est à noter que, considérant un groupe « patients avec IRM » et un groupe « patients sans IRM », nous avons mis en évidence un certain nombre de différences statistiquement significatives.

Les patients qui avaient passé au moins une IRM avaient des antécédents significativement plus importants d'AVC, de vasculopathie cérébrale, ou d'hypertension artérielle. Ils étaient plus fréquemment de génotype SS et traités par hydroxycarbamide. Ils avaient une hémoglobininémie de base plus basse, des LDH plus élevés, et un VGM à l'état basal plus élevé.

Ces différences sont montrées dans le *tableau 3*.

**Tableau 3 : Différences significatives observées selon le statut : IRM, ou pas d'IRM**

	<b>IRM 0 (n=33)</b>	<b>IRM 1 (n=75)</b>	<b>Comparaison</b>
Antécédent d'AVC (%)	0 (0)	10 (13)	p=0.03
Vasculopathie sténosante au doppler (%)	0 (0)	11 (15)	p=0.017
Hypertension artérielle (%)	0 (0)	10 (14)	p=0.032
Génotype SS (%)	15 (45)	52 (69)	p=0.032
Traitement par hydroxycarbamide (%)	6 (19)	32 (44)	p=0.022
Hémoglobininémie moyenne de base en g/dl (écart-type)	10.4 (±1.43)	9.12 (±1.65)	p<0.001
VGM moyen à l'état basal en fl (écart-type)	77.9 (±14.5)	83.9 (±10.6)	p<0.01
Taux moyen de LDH dans le sang à l'état basal en UI/l (écart-type)	301 (±149)	401 (±172)	p<0.01

À la suite de ce premier examen, selon les constatations du radiologue et/ou l'évolution clinique du patient, les IRM avaient pu être répétées dans le temps. Nous avons effectué une revue de tous les comptes-rendus d'IRM cérébrale afin de relever s'il était fait mention d'anomalie(s) du calibre vasculaire. Nous avons isolé les 22 patients avec des anomalies vasculaires. Le compte-rendu mentionnait pour 14 d'entre eux la présence d'un ou plusieurs « anévrisme(s) », et pour 8 d'entre eux la présence d'une ou plusieurs « ectasie(s) artérielle(s) ».

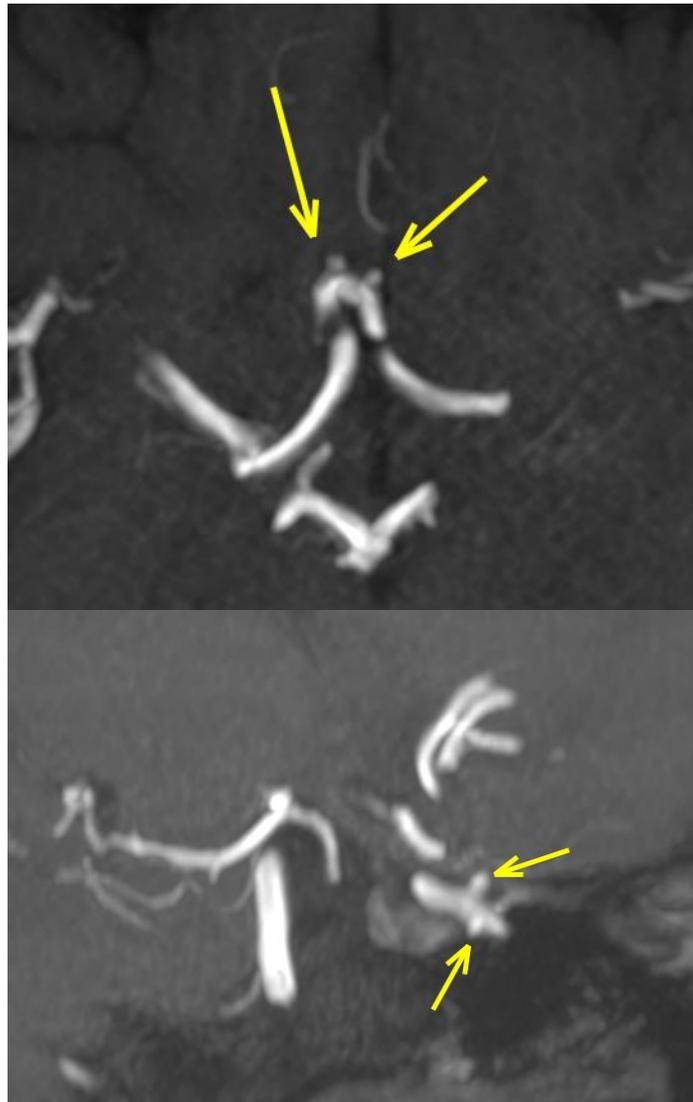
L'IRM la plus récente de ces 22 patients a fait l'objet d'une relecture par un radiologue expérimenté, spécialiste de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle.

### **Prévalence des anévrysmes intracrâniens**

Cette relecture a permis d'identifier formellement 33 anévrysmes chez 17 patients, et la présence de simples ectasie(s) vasculaire(s) qui ne correspondaient pas un anévrisme chez 5 autres.

La prévalence des anévrysmes était donc de 22.7 % (IC95% [14.7-33.3]) chez l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une IRM. Cette prévalence atteignait 26.9 % (IC95% [16.8-40.3]) chez les patients de génotype SS, 27.7 % (IC95% [16.9-41.8]) chez les femmes, 36.8 % (IC95% [19.1-59.0]) dans le groupe des patients âgés de 30 à 40 ans quel que soit leur sexe, et jusqu'à 46.1 % (IC95% [23.2-70.9]) dans le sous-groupe des femmes âgées de 30 à 40 ans.

Un exemple d'images obtenues par IRM est présenté ci-dessous.



**Figure 2 : Anévrysmes des artères cérébrales antérieures droite et gauche, et de l'artère carotide interne gauche découverts chez un patient drépanocytaire SS**

### **Réalisation des IRM ayant permis la mise en évidence d'anévrysmes(s)**

Les IRM qui avaient permis de poser le diagnostic d'anévrysmes(s) intracrâniens(s) avaient été réalisées pour les indications suivantes :

Patients avec une vasculopathie (4) :

- Mesure pathologique au doppler transcrânien : 1 patient
- Céphalées et vertiges chez une femme enceinte : 1 patient
- Paralysie oculomotrice avec diplopie : 1 patient
- Systématique : 1 patient

Patients sans vasculopathie (13) :

- Valeur limite au doppler transcrânien : 1 patient
- Paralysie d'un membre : 1 patient
- Dans les suites d'une thrombophlébite cérébrale : 1 patient
- Systématique : 10 patients

Les IRM ont été réalisées entre Février 2013 et Août 2018.

Les machines utilisées avaient une puissance de 1.5 Tesla dans 14 cas (82 %), et une puissance de 3 Tesla dans 3 cas (18 %), les séquences temps de vol ou *time-of-flight* (TOF) étaient disponibles excepté pour un malade.

## Caractéristiques des patients étudiés

Nous avons exclu des analyses qui ont suivi les 11 patients atteints d'une vasculopathie cérébrale sténosante (avec ou sans Moya-Moya). Parmi eux, 4 étaient aussi porteurs d'anévrisme(s).

La prévalence des anévrismes intracrâniens chez les patients drépanocytaires hors vasculopathie cérébrale sténosante atteignait donc 20.3 % (IC95% [12.3-31.7]) (13 patients parmi les 64 ayant passé une IRM).

Les caractéristiques des patients drépanocytaires adultes indemnes de vasculopathie cérébrale sont présentées dans le *tableau 4*.

**Tableau 4 : Caractéristiques de la population étudiée (n=64)**

Caractéristiques	Moyenne (±Écart type)	Médiane	Minimale	Maximale
	ou Nombre (%)			
<b>Données démographiques</b>				
Âge en années (écart type)	32.7 (±11.1)	31.0	18.0	62.0
Âge < 20 ans, n (%)	4 (6.2)	-	-	-
Âge 20-30 ans, n (%)	23 (36)	-	-	-
Âge 30-40 ans, n (%)	16 (25)	-	-	-
Âge 40-50 ans, n (%)	15 (23)	-	-	-
Âge > 50 ans, n (%)	4 (6.2)	-	-	-
Sexe féminin, n (%)	41 (64)	-	-	-
<b>Données cliniques</b>				
Génotype SS, n (%)	42 (66)	-	-	-
Génotype SC, n (%)	15 (23)	-	-	-
Génotype Sβ, n (%)	7 (11)	-	-	-
Tabagisme actif, n (%)	8 (13)	-	-	-
Hypertension artérielle, n (%)	8 (13)	-	-	-
Antécédent d'AVC, n (%)	5 (7.9)	-	-	-
Rétinopathie, n (%)	23 (36)	-	-	-
Antécédent de splénectomie, n (%)	6 (10)	-	-	-
Antécédent de priapisme chez les hommes, n (%)	9 (39)	-	-	-
Antécédent de MTEV, n (%)	9 (14)	-	-	-
Antécédent de STA, n (%)	29 (45)	-	-	-
Nombre de STA (écart type)	2.14 (±1.90)	2.00	0	10.0
Nombre de CVO par an (écart-type)	2.83 (±3.41)	1.00	0	12.0
Atteinte respiratoire, n (%)	41 (71)	-	-	-
TVR, n (%)	18 (32)	-	-	-
TVO, n (%)	12 (21)	-	-	-

Altération DLCO, n (%)	31 (65)	-	-	-
Atteinte cardiaque, n (%)	5 (8.9)	-	-	-
Dysfonction systolique, n (%)	3 (5.4)	-	-	-
Dysfonction diastolique, n (%)	1 (1.8)	-	-	-
HTAP, n (%)	1 (1.8)	-	-	-
Atteinte rénale, n (%)	12 (19)	-	-	-
Protéinurie, n (%)	9 (16)	-	-	-
Insuffisance rénale, n (%)	3 (5)	-	-	-
Greffe rénale, n (%)	0 (0)	-	-	-
Antécédent de grossesse chez les femmes, n (%)	21 (51)	-	-	-
Nombre de grossesse par femme (écart-type)	1.90 ( $\pm$ 0.995)	2.00	0	4.00
<b>Données thérapeutiques</b>				
Echanges transfusionnels, n (%)	14 (23)	-	-	-
Traitement par hydroxycarbamide, n (%)	25 (41)	-	-	-
Durée du traitement par hydroxycarbamide en mois (écart-type)	65.9 ( $\pm$ 45.9)	57.0	5.00	150
Posologie d'hydroxycarbamide en mg (écart-type)	1231 ( $\pm$ 510)	1250	500	2500
<b>Données paracliniques</b>				
DLCO en % (écart-type)	55.9 ( $\pm$ 9.69)	56.0	37.0	79.0
DLCO corrigée en % (écart-type)	66.5 ( $\pm$ 11.1)	66.0	50.0	101
Clairance de la créatinine selon Cockcroft en ml/min (écart-type)	128 ( $\pm$ 23.0)	132	50.0	160
Hémoglobinémie à l'état basal en g/dl (écart-type)	9.18 ( $\pm$ 1.78)	9.00	5.50	13.0
Volume globulaire à l'état basal en fl (écart-type)	83.6 ( $\pm$ 10.9)	80.0	60.0	110
Taux d'HbS à l'état basal en % (écart-type)	79.5 ( $\pm$ 14.1)	83.0	42.0	96.0
Taux d'HbF à l'état basal en % (écart-type)	9.69 ( $\pm$ 8.47)	6.00	0	30.0
Taux de LDH plasmatique à l'état basal en UI/l (écart-type)	391 ( $\pm$ 167)	350	167	1000

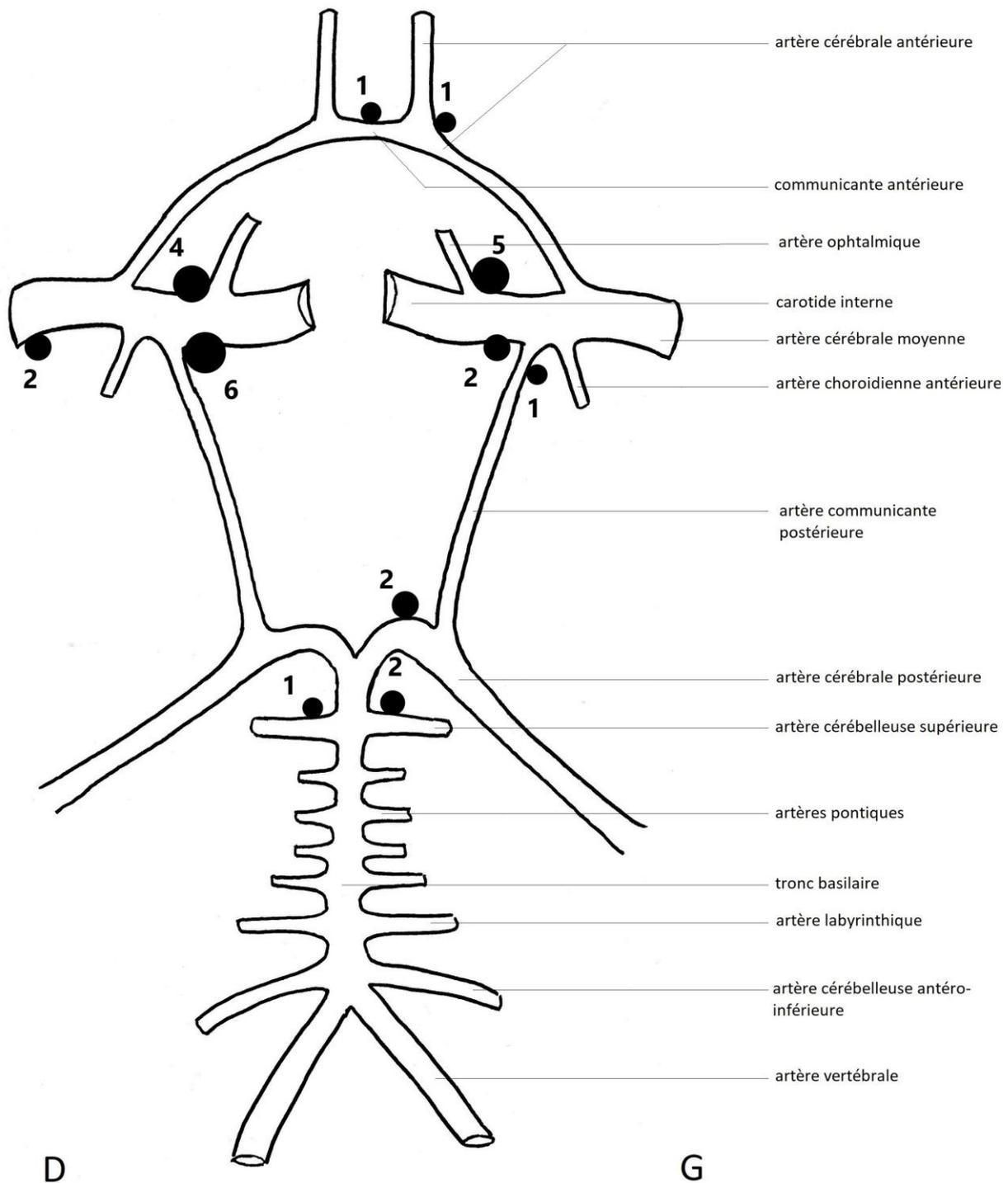
## Caractéristiques des anévrysmes hors vasculopathie

La description des anévrysmes pour chaque patient est montrée dans le tableau 5.

### **Tableau 5 : Caractéristiques des 28 anévrysmes intracrâniens présents hors vasculopathie chez 13 patients drépanocytaires**

	<b>Nombre d'anévrisme(s)</b>	<b>Localisation et Taille (mm)</b>	<b>Traitement effectué</b>	<b>Traitement recommandé</b>
Patient 1	2	Carotide interne droite intra caverneuse (2 mm et 2 mm)	Aucun	Non
Patient 2	5	Ophtalmique gauche (3.5 mm), intra caverneux gauche (2 mm), cérébrale antérieure gauche (2.5 mm), ophtalmique droit (<2 mm), cérébrale postérieure gauche (<2 mm)	Aucun	Oui, pour le plus volumineux
Patient 3	6	Carotide interne droite (5 et 6 mm), rétro-carotidien gauche (5 mm), carotido-ophtalmique gauche (6.8 mm), et communicante antérieure (5 mm). Cérébelleuse supérieure gauche (2 mm).	5 anévrismes embolisés par spires	N/A
Patient 4	1	Termino-basilaire gauche (3 mm)	Aucun	Non
Patient 5	1	Cérébelleuse supérieure gauche (3.5)	Aucun	Oui
Patient 6	1	Carotide interne droite (< 2 mm)	Aucun	Non
Patient 7	1	Ophtalmique gauche (1.8 mm)	Aucun	Non
Patient 8	4	Ophtalmique droite (4.5 mm), ophtalmique gauche (9 mm), carotide interne droite (2 mm), artère péri calleuse gauche (2 mm)	Aucun	Non
Patient 9	1	Ophtalmique droite (6 mm)	Aucun	Oui
Patient 10	1	Communicante postérieure gauche (3 mm)	Aucun	Non
Patient 11	2	Cérébelleuse supérieure droite (5 mm), carotide interne droite (4.2 mm)	Anévrisme de la cérébelleuse supérieure embolisé par spires	N/A
Patient 12	2	Ophtalmique droite (4 mm), ophtalmique gauche (2 mm)	Anévrisme ophtalmique droit embolisé par spires	N/A
Patient 13	1	Carotide interne droite intra caverneuse (2 mm)	Aucun	Non

Une représentation schématique des localisations anévrysmales est présentée en *Figure 3*.



**Figure 3 : Localisation des anévrysmes intracrâniens sur le polygone de Willis**

Nous avons observé un total de 28 anévrysmes intracrâniens chez les 13 patients qui n'avaient pas de vasculopathie.

Ces anévrysmes n'étaient responsables d'aucune symptomatologie et avaient tous été découverts fortuitement.

Le nombre d'anévrysmes par patient variait de 1 à 6. Le nombre moyen d'anévrysmes par malade était de 2.15. Six patients (46 %) présentaient de multiples anévrysmes : 7 en avaient

1, 3 en avaient 2, et 3 patients avaient respectivement 4, 5 et 6 anévrysmes. Les anévrysmes étaient bilatéraux dans 31 % des cas.

Ils étaient localisés très majoritairement dans le territoire carotido-ophtalmique (19 anévrysmes (68 %), alors que 5 (18 %) dépendaient du territoire vertébro-basilaire et 3 (11 %) étaient en situation antérieure (artère cérébrale antérieure, communicante antérieure, artère péri-calleuse -non représentée sur le schéma-).

Leur taille variait de 2 à 9 mm, la taille moyenne était de  $3.56 \pm 1.86$  mm.

L'âge moyen au diagnostic du ou des anévrysmes était de  $27.6 \pm 8.53$  années. Au moment du recueil, nous avons en moyenne  $4.42 \pm 2.76$  années de recul depuis le diagnostic d'anévrysme. Durant cette période aucun des anévrysmes ne s'était compliqué et un anévrysme avait involué spontanément (thrombose du sac).

## Traitements effectués ou recommandés

Sept anévrysmes (25 % du total) avaient été traités par voie endovasculaire, et aucun chirurgicalement. Les traitements concernaient 3 patients :

- 5 anévrysmes avaient été traités chez une même patiente, en deux temps : embolisation par spires de 3 anévrysmes portés par la circulation carotidienne gauche en 07/2008, puis de 2 anévrysmes portés par la circulation carotidienne droite en 10/2018.
- 1 anévrysme de la cérébelleuse supérieure droite embolisé par spire en 02/2013 chez un deuxième patient
- 1 anévrysme de l'artère ophtalmique droite embolisé par spire en 12/2018 chez un troisième.

Ces anévrysmes étaient localisés dans le territoire carotido-ophtalmique dans 6 cas, et dans le territoire vertébro-basilaire dans seulement 1 cas.

Leur taille moyenne était de  $5.26 \pm 0.89$  mm.

Enfin, un traitement interventionnel par voie endovasculaire afin d'exclure un anévrysme était envisagé par le spécialiste chez 3 patients supplémentaires de ce groupe.

## Analyses statistiques comparatives

Nous avons comparé les caractéristiques cliniques et biologiques entre les groupes : « patients sans anévrysme ni vasculopathie » et « patients avec anévrysme sans vasculopathie ».

**Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients selon la présence d'anévrysme(s)**

	Total n=64	Anévrysme(s) n=13	Absence d'anévrysme n=51	p
<b>Données démographiques</b>				
Âge moyen en années (écart-type)	32.7 ( $\pm 11.1$ )	31.2 (9.07)	33.1 (11.7)	0.76
Sexe féminin (%)	41 (64)	9 (69)	32 (63)	0.76
<b>Données cliniques</b>				
Génotype SS (%)	42 (66)	10 (77)	32 (63)	0.52
Génotype SC (%)	15 (23)	2 (15)	13 (25)	0.72
Génotype S $\beta$ (%)	7 (11)	1 (7.7)	6 (12)	1
Tabagisme actif (%)	8 (13)	3 (23)	5 (10)	0.35

Hypertension artérielle (%)	8 (13)	0 (0)	8 (17)	0.18
Diabète (%)	4 (6.6)	0 (0)	4 (8.3)	0.57
Hypercholestérolémie (%)	2 (3.3)	0 (0)	2 (4.2)	1
Antécédent d'AVC (%)	5 (7.9)	2 (15)	3 (6)	0.27
Rétinopathie (%)	23 (36)	6 (46)	17 (33)	0.52
Antécédent de splénectomie (%)	6 (10)	2 (15)	4 (8.7)	0.6
Antécédent de priapisme chez les hommes (%)	9 (39)	2 (50)	7 (37)	1
Antécédent de MTEV (%)	9 (14)	4 (31)	5 (9.8)	0.074
Antécédent de STA (%)	29 (45)	8 (62)	21 (41)	0.32
Antécédent d'ostéonécrose (%)	18 (30)	3 (23)	15 (32)	0.74
Atteinte respiratoire (%)	41 (71)	9 (69)	32 (71)	1
TVR (%)	18 (32)	4 (31)	14 (32)	1
TVO (%)	12 (21)	3 (23)	9 (20)	1
Altération DLCO (%)	31 (65)	4 (44)	27 (69)	0.25
Atteinte cardiaque (%)	5 (8.9)	0 (0)	5 (12)	0.58
Atteinte rénale (%)	10 (17)	1 (7.7)	9 (20)	0.43
Protéinurie (%)	9 (16)	1 (7.7)	8 (18)	0.67
Insuffisance rénale (%)	3 (5)	0 (0)	3 (6.4)	1
Antécédent de grossesse chez les femmes (%)	21 (51)	4 (44)	17 (53)	1
<b>Données thérapeutiques</b>				
Echanges transfusionnels (%)	14 (23)	4 (31)	10 (20)	0.47
Traitement par hydroxycarbamide (%)	25 (41)	7 (54)	18 (38)	0.46
<b>Données biologiques</b>				
Clairance moyenne de la créatinine selon Cockcroft en ml/min (écart-type)	128 ( $\pm$ 23.0)	132 (19.9)	127 (23.8)	0.69
<b>Hémoglobinémie moyenne à l'état basal en g/dl (écart-type)</b>	<b>9.23 (<math>\pm</math>1.72)</b>	<b>8.36 (1.53)</b>	<b>9.46 (1.70)</b>	<b>0.03*</b>
<b>Taux moyen de LDH dans le sang à l'état basal en UI/l (écart-type)</b>	<b>391 (<math>\pm</math>167)</b>	<b>528 (236)</b>	<b>355 (125)</b>	<b>0.018*</b>
Volume globulaire moyen à l'état basal en fl (écart-type)	83.6 ( $\pm$ 10.9)	86.7 (10.3)	82.8 (11.1)	0.4
<b>Taux de HbF moyen à l'état basal en % (écart-type)</b>	<b>9.69 (<math>\pm</math>8.47)</b>	<b>4.75 (5.50)</b>	<b>11.5 (8.72)</b>	<b>0.016*</b>
Taux de HbS moyen à l'état basal en % (écart-type)	79.5 ( $\pm$ 14.1)	84.8 (12.1)	77.3 (14.5)	0.051
Nombre moyen de CVO par an (écart-type)	2.83 ( $\pm$ 3.41)	3.11 (3.72)	2.74 (3.38)	0.66
Posologie moyenne d'hydroxycarbamide en mg (écart-type)	1231 ( $\pm$ 510)	1464 (652)	1145 (436)	0.26

\* :  $p < 0,05$

Les 13 patients porteurs d'anévrismes étaient majoritairement des femmes (69 %), jeunes (âge moyen  $31.2 \pm 9.07$  ans), et de génotype SS (77 %). Ces patients n'avaient pas d'atteinte

cardiaque, pas d'insuffisance rénale, et peu d'atteintes respiratoires. Aucun ne faisait d'hypertension artérielle ni de diabète, et on dénombrait 3 fumeurs.

Sur le plan statistique, des différences ont été constatées entre les deux groupes de patients concernant les variables suivantes :

- Les patients porteurs d'anévrisme(s) avaient une hémoglobinémie de base significativement plus basse ( $8.36 \pm 1.53$  g/dl) que les patients non atteints ( $9.46 \pm 1.70$  g/dl),  $p=0.03$ .
- Les patients porteurs d'anévrisme(s) avaient un taux basal de LDH significativement plus élevé ( $528 \pm 236$  UI/l) que les patients non atteints ( $355 \pm 125$  UI/l),  $p=0.018$
- Les patients porteurs d'anévrisme(s) avaient un taux basal d'hémoglobine fœtale HbF plus bas ( $4.75 \pm 5.50$  %) que les patients non atteints ( $11.5 \pm 8.72$  %),  $p=0.016$ .

Aucune autre différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur les 32 autres variables testées. En particulier, il n'y avait pas de différence concernant l'âge, le sexe, le génotype, les facteurs de risques cardio-vasculaires, ou encore les traitements suivis.

## Régression logistique univariée

L'analyse de régression logistique univariée (*Tableau 7*), retrouvait les facteurs suivants comme étant significativement associés à la présence d'anévrisme(s) : un taux plasmatique de LDH à l'état basal plus élevé (OR : 1.01 IC95% [1.002 ; 1.01],  $p=0.009$ ), une hémoglobinémie de base strictement inférieure à 8 g/dl (OR : 7.00 IC95% [1.81; 27.07],  $p=0.005$ ). Une hémoglobinémie de base plus élevée était un facteur protecteur (OR 0.60 : IC95% [0.38 ; 0.93],  $p=0.024$ ).

L'association entre hypertension artérielle et anévrisme intracrânien n'a pas pu être étudiée puisqu'il n'y avait aucun patient hypertendu dans le groupe anévrisme.

**Tableau 7 : Régression logistique univariée des variables liées à la présence d'anévrisme(s)**

	Odds ratio	[IC à 95%]	p
<b>Données démographiques</b>			
Âge	0.98	[0.93; 1.04]	0.58
Sexe féminin	1.34	[0.36; 4.94]	0.66
<b>Données cliniques</b>			
Génotype SS	1.98	[0.48; 8.10]	0.34
Génotype SC	0.53	[0.10; 2.72]	0.45
Génotype S $\beta$	0.63	[0.07; 5.70]	0.68
Tabagisme actif	2.58	[0.53; 12.6]	0.24
Nombre de CVO par an	1.03	[0.84 ; 1.27]	0.77
Antécédent d'AVC	2.85	[0.42; 19.2]	0.28
Rétinopathie	1.71	[0.48; 5.90]	0.39
Antécédent de splénectomie	1.90	[0.31; 11.8]	0.49
Antécédent de priapisme (hommes)	1.14	[0.16; 5.57]	0.88
Antécédent de MTEV	4.09	[0.92; 18.3]	0.07
Antécédent de STA	2.29	[0.66; 7.97]	0.19
Antécédent d'ostéonécrose	0.64	[0.15; 2.67]	0.54
Atteinte respiratoire	0.91	[0.24; 3.50]	0.90
Atteinte rénale	0.34	[0.04; 2.99]	0.33

Antécédent de grossesse (femmes)	0.57	[0.13 ; 2.55]	0.46
<b>Données thérapeutiques</b>			
Echanges transfusionnels	1.73	[0.44; 6.80]	0.43
Traitement par hydroxycarbamide	1.94	[0.56; 6.70]	0.29
Posologie d'hydroxycarbamide	1.00	[0.99 ; 1.003]	0.20
Durée du traitement par hydroxycarbamide	1.00	[0.98; 1.02]	0.95
<b>Données biologiques</b>			
<b>Hémoglobinémie de base</b>	<b>0.60</b>	<b>[0.38; 0.93]</b>	<b>0.024*</b>
<b>Hémoglobinémie de base &lt; 8 g/dl</b>	<b>7.00</b>	<b>[1.81; 27.07]</b>	<b>0.005*</b>
<b>Taux de LDH plasmatique de base</b>	<b>1.01</b>	<b>[1.002; 1.01]</b>	<b>0.009*</b>
Volume globulaire moyen de base	1.03	[0.975; 1.10]	0.27
Taux de HbF de base	0.86	[0.74; 1.00]	0.05
Taux de HbS de base	1.05	[0.99; 1.12]	0.13
Clairance de la créatinine	1.01	[0.97 ; 1.05]	0.59

\* :  $p < 0,05$

## Régression logistique multivariée

Les résultats sont présentés dans le *Tableau 8* ci-dessous.

En analyse multivariée, le seul facteur significativement associé à la présence d'anévrisme(s) intracrânien(s) chez les patients drépanocytaires hors vasculopathie, était une hémoglobinémie plus élevée qui ressortait comme facteur protecteur (OR 0.60 IC95% [0.37 ; 0.97]  $p=0.039$ ). Nous n'avons pas inclus dans le modèle les taux de LDH et d'HbS car fortement corrélés à l'hémoglobinémie. Nous n'avons pas inclus le taux d'HbF du fait d'un nombre trop important de données manquantes (44 %).

**Tableau 8 : Régression logistique multivariée des variables liées à la présence d'anévrisme(s)**

	Odds ratio	[IC à 95%]	p
Âge	0.97	[0.91; 1.04]	0.39
Sexe féminin	0.92	[0.20; 4.16]	0.91
<b>Hémoglobinémie de base</b>	<b>0.60</b>	<b>[0.37; 0.97]</b>	<b>0.039*</b>
Antécédent de MTEV	3.15	[0.64; 15.6]	0.16
Antécédent de STA	1.48	[0.38; 5.82]	0.57

\* :  $p < 0,05$

## Anévrismes survenant dans le cadre d'une vasculopathie

Concernant les patients qui avaient été exclus de ces analyses (patients avec une vasculopathie cérébrale) : sur les 11 malades, 4 (36 %) étaient aussi porteurs d'anévrisme(s). Sur ces 4 patients, une patiente était atteinte d'une vasculopathie de type Moya-Moya, et une autre patiente était décédée d'un coma métabolique.

Nous avons observé un total de 7 anévrysmes chez ces 4 malades. Le nombre d'anévrysmes par patient variait de 1 à 3. Le nombre moyen d'anévrysmes par malade était de 1.75. Deux patients (50 %) étaient porteurs de multiples anévrysmes avec respectivement 2 et 3 anévrysmes, les 2 autres en avaient un seul. Ces anévrysmes étaient localisés majoritairement dans la circulation postérieure avec 4 anévrysmes (57 %). Deux étaient localisés dans le territoire carotido-ophtalmique (29 %), et un était antérieur. Leur taille était de 2.9 mm en moyenne.

## DISCUSSION

Notre étude confirme une haute prévalence des formations anévrysmales intracrâniennes chez les patients drépanocytaires adultes, même en dehors du développement d'une vasculopathie cérébrale sténosante. On retrouve un nombre élevé de patients drépanocytaires porteurs d'anévrysmes multiples. Ces anévrysmes sont très majoritairement localisés dans le territoire carotido-ophtalmique. Dans notre étude, les patients porteurs d'anévrysmes(s) hors vasculopathie ont une anémie plus sévère et un taux de LDH plasmatique plus élevé, ce qui ressort aussi en analyse de régression logistique univariée. En analyse multivariée, on objective une association inverse entre l'importance de l'anémie et la présence d'anévrysmes(s) intracrâniens(s).

Cette étude est la seule qui recherche -de façon rétrospective et grâce à l'imagerie- la présence de formations anévrysmales tout en recueillant les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients. Jusqu'à présent, les études rétrospectives s'attachaient principalement à décrire les anévrysmes, et les séries de cas rapportaient des anévrysmes rompus avec leur prise en charge. Les travaux précédemment publiés ne permettaient pas de comparaisons entre les caractéristiques des patients drépanocytaires porteurs ou non d'anévrysmes(s), ni de s'affranchir du facteur confondant que peut représenter la présence d'une vasculopathie. Il n'y a eu aucune étude prospective sur le sujet chez des patients drépanocytaires, bien que cette complication soit décrite depuis 1930 et étudiée depuis le milieu des années 1980.

Quel serait l'intérêt d'un dépistage des anévrysmes pour nos malades ? Nous avons observé dans la littérature que les hémorragies sous arachnoïdiennes par rupture d'un anévrysmes intracrâniens sont des événements rares. Elles ne représentent que 2 % des accidents vasculaires cérébraux chez les drépanocytaires. Dans notre étude aucun patient n'avait d'antécédent d'hémorragie sous arachnoïdienne.

Pourtant, les anévrysmes rompus constituent la majorité des cas d'anévrysmes rapportés jusqu'à maintenant chez les patients drépanocytaires (70). Les anévrysmes rompus sont surreprésentés dans la littérature. De même, la prise en charge par craniotomie a été utilisée dans la majorité des cas, alors que le traitement endovasculaire n'a été rapporté que dans quelques publications. Les cas de patients traités chirurgicalement cités dans la littérature concernent des patients « historiques » qui étaient en grande partie atteints d'une vasculopathie cérébrale sténosante évoluée et n'avaient pas été surveillés ni traités selon les recommandations actuelles (qui font suite à l'étude STOP, en 2006). La littérature qui concerne les anévrysmes intracrâniens et leur prise en charge chez les patients drépanocytaires semble donc particulièrement peu représentative des enjeux actuels.

Il y a encore quelques années, le traitement par voie endovasculaire était décrié puisqu'il présentait un risque théoriquement plus élevé de thrombose artérielle du fait d'un état d'hypercoagulabilité chez ces malades. A l'inverse, il n'avait pas été rapporté de surrisque hémorragique chez les patients après une prise en charge chirurgicale. En 1998, McConachie a montré que le traitement endovasculaire était possible en embolisant avec des *coils* 2 anévrysmes rompus chez des patients drépanocytaires (79). Actuellement, avec les

techniques d'imagerie et de prise en charge en progrès constants en neuroradiologie interventionnelle, les anévrismes sont diagnostiqués avant leur rupture. Et les anévrismes non rompus sont majoritairement traités par voie endovasculaire chez les patients drépanocytaires (71,72,74). Dans notre étude, 7 anévrismes ont été traités par voie endovasculaire (occlusion par *coils*), sans aucune complication.

L'enjeu actuel chez les patients drépanocytaires semble donc être le même que dans la population générale : déterminer un seuil individualisé d'intervention ayant le meilleur rapport bénéfice-risque, afin d'éviter la rupture.

Concernant l'indication à la réalisation d'une analyse cérébro-vasculaire chez les patients drépanocytaires adultes, les recommandations actuelles indiquent qu'en l'absence d'étude menée dans cette population il n'existe pas de consensus pour la réalisation des examens. Néanmoins, elles précisent que leur exécution paraît justifiée si le patient n'a jamais été exploré, ou dans les circonstances suivantes : céphalées, indication à un traitement anticoagulant curatif, signes neurologiques centraux (19). En pratique, ces explorations sont loin d'être réalisées de façon systématique.

Dans notre étude, 75 des 108 patients avaient bénéficié d'un tel examen. Parmi eux, 54 en avaient bénéficié dans le cadre d'une exploration à titre systématique, et 16 parce qu'ils présentaient des symptômes neurologiques variés. Bien sûr, les patients les plus touchés (notamment ceux connus pour être atteints d'une vasculopathie ou ayant un antécédent d'AVC) avaient tous été explorés avec une IRM. Mais les indications des examens étaient hétérogènes et tous les anévrismes ont finalement été diagnostiqués fortuitement.

Au sujet des modalités de l'exploration neurovasculaire : les recommandations françaises précisent qu'en cas de doute sur une sténose (vasculopathie) il est recommandé de faire un angioscanner en raison des anomalies de flux engendrées par l'anémie sur l'IRM. En pratique, l'IRM a de meilleures performances diagnostiques concernant les autres anomalies recherchées telles que les infarctus silencieux, mais aussi les anévrismes non rompus (80). C'est donc cet examen qui est privilégié en routine et qui est réalisé dans 100 % des cas dans notre centre.

Mais ces IRM ne sont pas effectuées de manière standardisée. Les séquences temps de vol ou *time-of-flight* (TOF) peuvent manquer, et les machines n'ont pas toutes les mêmes performances puisqu'il existe depuis quelques années des appareils nouvelle génération d'une puissance de 3 Teslas (pour le moment utilisés dans une petite minorité de cas).

La technique 3D TOF semble donner d'excellents résultats à 3 Teslas pour l'exploration du polygone de Willis avec une meilleure visualisation des vaisseaux en distalité par rapport à l'IRM 1.5 Teslas, même si elle n'a pas été évaluée précisément dans l'indication « dépistage d'anévrismes non rompus ». Enfin, il est à signaler que l'IRM peut sous-évaluer le nombre réel d'anévrismes. Ainsi, dans leur étude, Saini et al. ont trouvé 12 anévrismes chez 5 patients à l'IRM alors qu'avec l'angiographie (réalisée pour ces 5 malades) ils en visualisaient 18 (66). Dans notre travail, les 3 patients traités par embolisation ont bénéficié d'une angiographie mais ces examens n'ont pas dévoilé d'anévrismes supplémentaires.

A propos de la rentabilité des IRM, nous constatons que leur réalisation (plus ou moins répétée) nous a permis d'identifier des anévrismes chez 22.7 % des malades. Ce chiffre est élevé si on le compare aux 8 % de prévalence rapportés dans la polykystose rénale (78), 14 % dans la maladie de Moya-Moya (77), ou encore aux 10.8 % retrouvés par Nabavizadeh et al. chez les 111 drépanocytaires adultes de leur cohorte (65). Si on le met en perspective avec la prévalence estimée de 1 à 2 % des anévrismes intracrâniens chez l'adulte en France, les patients drépanocytaires ont donc près de dix fois plus de risque d'être atteints. La présence d'anévrisme(s) est aussi plus fréquente que la présence d'une vasculopathie sténosante.

En ce qui concerne les caractéristiques des patients porteurs d'anévrismes hors vasculopathie : nous n'avons pas retrouvé d'atteintes viscérales plus fréquentes. Les facteurs de risques cardio-vasculaires n'étaient pas plus présents chez ces patients et il n'y avait aucun patient hypertendu chez les porteurs d'anévrisme(s). Dans l'ensemble, il s'agissait de patients plus jeunes que dans la population générale et l'âge moyen au diagnostic était de 27.6 années. Certains sous-groupes de notre cohorte représentant l'ensemble des patients étaient plus touchés avec 36.8 % de prévalence chez des patients plus âgés (entre 30 et 40 ans) et jusqu'à 46.1 % de prévalence parmi les femmes de 30 à 40 ans. Mais les analyses statistiques ne mettaient pas en évidence d'association entre ces caractéristiques démographiques et la présence d'anévrisme(s) hors vasculopathie chez les drépanocytaires.

Il n'y avait pas de différence dans la prise en charge thérapeutique de la maladie (notamment l'inclusion dans un programme d'échanges transfusionnels) entre les patients porteurs d'anévrismes et les patients indemnes. Au total, 5 patients (dont 1 avait une vasculopathie) avaient bénéficié d'un programme d'échanges transfusionnels et étaient porteurs d'anévrismes.

Il est donc difficile *a priori* d'estimer qu'un patient drépanocytaire pourrait développer un ou des anévrisme(s) intracrânien(s). Birkeland et al. avaient mis en évidence que les anévrismes étaient associés plus fréquemment au génotype SS, avec 20 patients porteurs d'anévrismes : 19 SS et un seul SC (64). Avec 2 patients de génotype SC et 1 patient de génotype S $\beta$  sur 13 malades atteints, nous ne retrouvons pas cette association.

Au sujet des anévrismes en eux-mêmes, leurs caractéristiques sont très semblables à ce qui est décrit dans la littérature et en accord avec les données de la revue toute récente de Jabbarli et al (67). Ils sont petits (3.56 mm), multiples (46 % des cas), avec un nombre moyen d'anévrisme par patient de 2.15. Ils sont situés en majorité dans le territoire carotido-ophtalmique (68 %), mais aussi plus fréquemment dans la circulation postérieure que pour la population générale (18 %). Néanmoins, le fait que les anévrismes aient un tropisme particulier pour la circulation postérieure ne ressort pas autant dans notre étude que dans d'autres (64,65,68). L'élément important est que nous sommes les seuls à n'avoir étudié que des patients adultes indemnes de vasculopathie. Pour les quelques patients atteints de vasculopathie et porteurs d'anévrisme(s) de notre cohorte, les anévrismes étaient effectivement situés plus fréquemment et en majorité dans la circulation postérieure (57 %). Il se pourrait que la vasculopathie sténosante affecte la disposition et les caractéristiques des anévrismes, en redistribuant le flux sanguin, comme suggéré par Birkeland et al (64).

Malgré la faible puissance de notre étude, on note qu'une anémie strictement inférieure à 8 g/dl et un taux de LDH plasmatique plus élevé étaient associés à la présence d'anévrisme(s) en analyse univariée. Une hémoglobinémie plus élevée était un facteur protecteur en analyse multivariée.

Indépendamment de l'existence ou non d'une vasculopathie, l'intensité de l'hémolyse chronique (reflétée par le taux de LDH), pourrait donc favoriser la formation d'anévrismes intracrâniens.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données concernant un lien direct entre hémolyse (ou enzyme lactate déshydrogénase) et anévrismes, ni entre anémie et anévrismes. Dans l'étude d'Ohene-Frempong et al, une anémie profonde avait été identifiée comme étant un facteur de risque d'AVC ischémique avec les autres facteurs de risque suivants : un antécédent d'AIT, un antécédent récent de STA, une hypertension artérielle. L'anémie a aussi été identifiée comme étant un facteur de risque d'AVC hémorragique avec une hyperleucocytose (28). Mais aucun des facteurs de risque sus cités n'est connu comme étant un facteur de risque de développer des anévrismes intracrâniens (l'HTA est un facteur de risque de progression et de rupture des anévrismes).

Un lien entre anémie et anévrisme pourrait être le monoxyde d'azote. Ce gaz dissout dans le sang, aussi appelé oxyde nitrique ou NO, est un puissant vasodilatateur. Il est déplété de façon importante dans les hémolyses intravasculaires chroniques (81). Il a aussi été montré que certains polymorphismes au niveau des gènes de l'enzyme NO synthase endothéliale favorisent le développement d'anévrismes intracrâniens (82). L'hémolyse intravasculaire chronique provoquée par la drépanocytose pourrait avoir les mêmes effets que certains déficits de production du NO par l'enzyme endothéliale et favoriser le développement de formations anévrysmales.

Un autre lien entre anémie et anévrisme intracrânien pourrait être l'hyper débit cardiaque induit par l'anémie, qui occasionnerait des perturbations rhéologiques avec une accélération du flux intracrânien. Il a été montré dans un modèle murin qu'une perturbation du flux (modification du *shear stress*) induit une activation de la voie de signalisation NF-κB endothéliale, similaire à ce qui est observé lors de la formation des anévrismes chez l'homme (83).

A propos de la généralisabilité des résultats de notre analyse : nous avons étudié l'intégralité des patients adultes suivis dans notre centre de compétences. Notre cohorte monocentrique est représentative des patients drépanocytaires adultes suivis en France métropolitaine. En effet, les quelques données disponibles font état de 25-30 % de patients hétérozygotes composites SC (25.9 % ici), d'une rétinopathie présente chez 40 % des malades (37.1 % chez nos patients), 10% des patients adultes ayant déjà fait un AVC (9.3 %) ou encore de 30 à 40 % des patients ayant une indication à un traitement par hydroxycarbamide (36.5 % sous traitement dans notre cohorte) (19).

Pour évaluer le risque de rupture, clinicien et neuroradiologue disposent de scores afin de prédire l'évolution (ELAPSS) et le risque de rupture (PHASES) des anévrismes. Un autre élément important à prendre en compte est la présence d'un antécédent familial d'hémorragie sous arachnoïdienne.

En pratique, il existe des limites importantes dans l'utilisation (non évaluée à ce jour) de ces outils chez les drépanocytaires. L'histoire personnelle et familiale est bien souvent compliquée à restituer par des patients issus de familles de drépanocytaires (décès des parents à un âge jeune, dans des circonstances inconnues). De plus, les scores ont été établis à partir des données issues de cohortes de patients d'origines ethniques très différentes de celles des patients drépanocytaires (Amérique du Nord, Europe, Japon, Finlande) (61,62).

## **Limites de notre étude**

Une des limites principales de notre étude est le mode de recueil rétrospectif avec comme conséquence des données manquantes, en particulier concernant certaines atteintes viscérales (examen non réalisé, résultat non disponible dans le dossier informatisé du CHU). Il existe aussi un biais de déclaration avec des valeurs probablement sous estimées comme la fréquence du tabagisme ou le nombre de CVO.

Les effectifs étaient faibles, mais la drépanocytose reste une maladie rare en France métropolitaine (une naissance sur 3000 environ).

Le groupe des patients qui avaient été explorés par une IRM présentait plusieurs différences statistiquement significatives par rapport à celui des patients non explorés. Les patients étaient plus fréquemment de génotype SS, plus sévèrement anémiés, et plus souvent traités par hydroxycarbamide : ils étaient donc plus gravement malades. Malgré une forme de biais de sélection des patients les plus sévèrement atteints, cela conduit certainement à sous-estimer le nombre réel d'anévrismes chez nos patients.

Pour des raisons de logistique et de limite de temps, nous n'avons pas demandé une relecture de l'ensemble des IRM disponibles mais seulement celles où une anomalie du

calibre vasculaire avait été notée la première fois. Nous avons donc pu méconnaître certains anévrysmes.

Nous avons décidé d'exclure les patients connus pour être atteints d'une vasculopathie cérébrale sténosante, mais on ne peut pas affirmer que tous les patients étudiés n'en avaient pas. En effet, même si la réalisation du doppler transcrânien est recommandée dans l'enfance pour le dépistage de la vasculopathie, nous ne sommes pas sûrs que tous les malades en aient bénéficié, et l'IRM est moins sensible que le doppler dans cette indication.

Concernant les analyses statistiques, notre modèle de régression logistique multivariée ne comportait finalement que 5 variables, et la force de l'association entre anémie et anévrysmes était faible. Il existait probablement un manque de puissance, en rapport avec le faible nombre de patients dans chaque groupe. A propos de cette association, il existe un possible biais puisque les patients de génotype SS -plus profondément anémiés que dans le génotype SC- sont aussi réputés plus sévèrement atteints par la maladie et ont logiquement bénéficié plus souvent d'une analyse par IRM. Néanmoins, dans notre étude, le génotype SS n'était pas associé à la présence d'anévrysmes.

## **Applicabilité en pratique clinique**

Nous avons vu que 69 % de nos patients avaient bénéficié d'une IRM cérébrale. Compte tenu de la prévalence des anévrysmes intracrâniens supérieure à 20 %, sans qu'il ne se dégage un phénotype nous permettant de cibler les patients à risque pour les dépister, nous préconisons la réalisation systématique d'une IRM cérébrale chez tous les patients drépanocytaires adultes quel que soit le génotype. Cet examen permettrait aussi de constater d'autres anomalies rencontrées dans la drépanocytose, comme une sténose évoquant une vasculopathie, ou des infarctus silencieux. L'examen devrait comporter systématiquement les séquences 3D-TOF et être pratiqué sur un appareil de dernière génération (IRM 3 Teslas) pour une meilleure sensibilité.

Le rythme de répétition des examens pourrait se fonder sur les antécédents cérébro-vasculaires et sur la présence d'anomalies déjà constatées à l'IRM, mais aussi sur la constatation d'un phénotype hyper-hémolytique avec une anémie plus sévère et un taux de LDH plasmatique plus élevé (dans le cas d'une IRM normale).

Le dialogue radio-clinique est indispensable à une bonne prise en charge des malades. Les radiologues devraient être sensibilisés aux problèmes fréquemment rencontrés chez les patients drépanocytaires et connaître les particularités des anévrysmes intracrâniens rencontrés chez ces patients (multiplicité, localisation). La formalisation des comptes-rendus d'examen pourrait permettre d'optimiser le suivi de ces patients.

Le rôle du neuroradiologue interventionnel est central pour évaluer le risque de rupture, les possibilités et les modalités techniques d'une intervention, et pour les expliquer au patient. On l'a vu, les outils utilisés habituellement pour évaluer le risque d'évolution et de rupture restent à évaluer chez les patients drépanocytaires. De plus, les patients n'ont pas le profil « habituel ». Ils sont jeunes, mais peuvent être très comorbides. Ils ne présentent pas les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques. Le tableau est atypique et prise de décisions en est rendue difficile.

Concernant le recul sur le traitement endovasculaire, l'étude de la littérature montre l'utilisation croissante des techniques interventionnelles non chirurgicales chez les patients drépanocytaires, sous la forme d'embolisation endovasculaire par *coils* (71–74). L'étude de Gallas et al. nous rappelle que ces techniques ne sont pas sans risque : ils ont rapporté 3 complications graves des traitements endovasculaires après 26 anévrysmes traités, mais ils

mettent surtout en garde sur l'utilisation de stents chez ces patients à haut risque hémorragique (eu égard à la nécessité d'un traitement antiagrégant).

Dans notre série, aucun anévrisme n'était rompu. Sept anévrysmes chez 3 patients avaient été traités par voie endovasculaire (embolisation par *coils*) et aucun par chirurgie. Aucune complication du traitement n'a été relevée. Ces techniques endovasculaires font aujourd'hui référence dans le traitement des anévrysmes intracrâniens et la prise en charge chirurgicale doit être l'exception. Ceci est d'autant plus vrai chez les drépanocytaires, dont les anévrysmes sont petits, multiples, difficilement accessibles par voie chirurgicale car fréquemment situés en fosse postérieure.

Une intervention doit être discutée avec le clinicien et la préparation à une chirurgie ou une angiographie nécessite une coordination entre l'équipe d'anesthésie, le chirurgien/radiologue et le médecin référent pour la drépanocytose. La préparation par transfusion est une procédure à risque (du fait des incompatibilités fréquentes) et doit être anticipée.

## **Perspectives**

Cette étude exploratoire mériterait d'être confirmée par une étude prospective multicentrique incluant une large cohorte de patients drépanocytaires (tous génotypes confondus) et utilisant des examens par IRM haute résolution répétés sur une longue période de suivi, tout en relevant les facteurs de risque cliniques d'anévrysmes et les paramètres biochimiques et hématologiques.

Si de nombreux points sur la prise en charge des anévrysmes intracrâniens restent à évaluer de façon prospective chez les patients drépanocytaires, notre étude exploratoire encourage la mise en place d'un dépistage systématique des anévrysmes intracrâniens par IRM d'une part, et d'une filière multidisciplinaire dédiée au traitement et à la surveillance de ces anévrysmes particuliers d'autre part.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Renaudier P. Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfus Clin Biol.* 2014 Nov 1;21(4):178–81.
2. Frenette PS, Atweh GF. Sick cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest.* 2007 Apr 2;117(4):850–8.
3. Bookchin RM, Lew VL. Pathophysiology of sickle cell anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996 Dec 1;10(6):1241–53.
4. La longue histoire de la drépanocytose | La Revue du Praticien [Internet]. [cité 31 Dec 2017]. Disponible sur: <http://www.larevuedupraticien.fr/histoire-de-la-medecine/la-longue-histoire-de-la-drepanocytose>
5. Allison AC. Protection Afforded by Sick cell Trait Against Subtertian Malarial Infection. *Br Med J.* 1954 Feb 6;1(4857):290–4.
6. Malaria and Human Polymorphisms | Annual Review of Genetics [Internet]. [cité 31 Déc 2017]. Disponible sur: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ge.05.120171.000341>
7. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med.* 2001;74(3):179–84.
8. Archibald RG. A case of sickle cell anæmia in the Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1926 Jan 21;19(7):389–93.
9. Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IC. Sick Cell Anemia, a Molecular Disease. *Science.* 1949 Nov 25;110(2865):543–8.
10. Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. I. The comparison of normal human and sickle-cell haemoglobins by fingerprinting. *Biochim Biophys Acta.* 1958 Jun;28(3):539–45.
11. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics.* 1988 Jun;81(6):749–55.
12. Kan YW. Prenatal diagnosis of hemoglobin disorders. *Prog Hematol.* 1977;10:91–104.
13. WHO | Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators [Internet]. WHO. [cité 8 Jan 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673/en/>
14. WHO | 59th World Health Assembly resolutions [Internet]. WHO. [cité 8 Jan 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/nmh/wha/59/en/>
15. BEH n°27-28/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 8 Jan 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-27-28-2012>

16. BILAN AFDPHE 2016 | afdphe.org [Internet]. [cité 8 Jan 2018]. Disponible sur: <http://www.afdphe.org/bilan-afdphe-2016>
17. Haute Autorité de Santé - Dépistage néonatal de la drépanocytose en France : pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés [Internet]. [cité 8 Jan 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1724724/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france-pertinence-d-une-generalisation-du-depistage-a-l-ensemble-des-nouveau-nes](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1724724/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france-pertinence-d-une-generalisation-du-depistage-a-l-ensemble-des-nouveau-nes)
18. Suzan F, Patty A-C. Études descriptives de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France. *BEH* 27-28. 2012 Jul 3;7–10.
19. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. /data/revues/02488663/v36i5sS1/S0248866315600029/ [Internet]. 2015 May 23 [cité 14 Jan 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/978572>
20. Haute Autorité de Santé - ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte [Internet]. [cité 14 Jan 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte)
21. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. [cité 14 Jan 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent)
22. Ribeil J-A, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017 02;376(9):848–55.
23. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2013 May 1;161(4):484–98.
24. Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I, et al. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *J Child Neurol*. 2000 May;15(5):333–43.
25. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):847–52.
26. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3689–94.
27. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):5–11.

28. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):288–94.
29. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998 Jul;51(1):169–76.
30. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood*. 1984 Jan;63(1):162–9.
31. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood*. 2004 Jul 15;104(2):336–9.
32. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011 Jan 27;117(4):1130–40; quiz 1436.
33. Cook W. A case of sickle cell anemia with associated subarachnoid hemorrhage. *J Med*. 1930;(11):541–2.
34. Wertham F. The brain in sickle cell anemia. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;(47):752–67.
35. Moran CJ, Siegel MJ, DeBaun MR. Sickle cell disease: imaging of cerebrovascular complications. *Radiology*. 1998 Feb;206(2):311–21.
36. Bridgers WH. Cerebral vascular disease accompanying sickle cell anemia. *Am J Pathol*. 1939 May;15(3):353–362.5.
37. Stockman JA, Nigro MA, Mishkin MM, Oski FA. Occlusion of Large Cerebral Vessels in Sickle-Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1972 Oct 26;287(17):846–9.
38. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood*. 1984 Jan;63(1):162–9.
39. Gerald B, Sebes JI, Langston JW. Cerebral infarction secondary to sickle cell disease: arteriographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 Jun;134(6):1209–12.
40. Koshy M, Thomas C, Goodwin J. Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology). *J Assoc Acad Minor Physicians Off Publ Assoc Acad Minor Physicians*. 1990;1(3):71–8.
41. Merkel KHH, Ginsberg PL, Parker JC, Post MJD. Cerebrovascular disease in sickle cell anemia: A clinical, pathological and radiological correlation. *Stroke*. 1978 Jan 1;9(1):45–52.

42. Barabino GA, McIntire LV, Eskin SG, Sears DA, Udden M. Endothelial cell interactions with sickle cell, sickle trait, mechanically injured, and normal erythrocytes under controlled flow. *Blood*. 1987 Jul;70(1):152–7.
43. Kaul DK, Fabry ME, Costantini F, Rubin EM, Nagel RL. In vivo demonstration of red cell-endothelial interaction, sickling and altered microvascular response to oxygen in the sickle transgenic mouse. *J Clin Invest*. 1995 Dec;96(6):2845–53.
44. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol*. 2006 Jun 1;5(6):501–12.
45. Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest*. 2000 Aug;106(3):411–20.
46. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Apr;37(3):226–36.
47. Beurling-Harbury C, Schade SG. Platelet activation during pain crisis in sickle cell anemia patients. *Am J Hematol*. 1989 Aug;31(4):237–41.
48. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;31–46.
49. Madani G, Papadopoulou AM, Holloway B, Robins A, Davis J, Murray D. The radiological manifestations of sickle cell disease. *Clin Radiol*. 2007 Jun 1;62(6):528–38.
50. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, et al. Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia: A Risk Factor Analysis. *Pediatrics*. 1999 Mar 1;103(3):640–5.
51. Kassim AA, Pruthi S, Day M, Rodeghier M, Gindville MC, Brodsky MA, et al. Silent cerebral infarcts and cerebral aneurysms are prevalent in adults with sickle cell anemia. *Blood*. 2016 Apr 21;127(16):2038–40.
52. Strouse JJ, Hulbert ML, DeBaun MR, Jordan LC, Casella JF. Primary Hemorrhagic Stroke in Children With Sickle Cell Disease Is Associated With Recent Transfusion and Use of Corticosteroids. *Pediatrics*. 2006 Nov 1;118(5):1916–24.
53. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL, Hieshima GB. Intracranial aneurysms: interventional neurovascular treatment with detachable balloons--results in 215 cases. *Radiology*. 1991 Mar;178(3):663–70.
54. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Oct 26;360(9342):1267–74.
55. Stegmayr Birgitta, Eriksson Marie, Asplund Kjell. Declining Mortality From Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2004 Sep 1;35(9):2059–63.

56. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):928–39.
57. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. 1990 Jul;73(1):18–36.
58. Holmin S, Krings T, Ozanne A, Alt J-P, Claes A, Zhao W, et al. Intradural saccular aneurysms treated by Guglielmi detachable bare coils at a single institution between 1993 and 2005: clinical long-term follow-up for a total of 1810 patient-years in relation to morphological treatment results. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2288–97.
59. Vaz G, Hantson P, Goffette P, Raftopoulos C. Anévrismes cérébraux rompus : approche endovasculaire ou chirurgicale. *Réanimation*. 2004 Jul;13(5):362–7.
60. Unruptured Intracranial Aneurysms — Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1725–33.
61. Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1600–6.
62. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 Jan 1;13(1):59–66.
63. Preul MC, Cendes F, Just N, Mohr G. Intracranial aneurysms and sickle cell anemia: multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. *Neurosurgery*. 1998 May;42(5):971–7; discussion 977-978.
64. Birkeland P, Gardner K, Kesse-Adu R, Davies J, Lauritsen J, Rom Poulsen F, et al. Intracranial Aneurysms in Sickle-Cell Disease Are Associated With the Hemoglobin SS Genotype But Not With Moyamoya Syndrome. *Stroke*. 2016 Jul;47(7):1710–3.
65. Nabavizadeh SA, Vossough A, Ichord RN, Kwiatkowski J, Pukenas BA, Smith MJ, et al. Intracranial aneurysms in sickle cell anemia: clinical and imaging findings. *J Neurointerventional Surg*. 2016 Apr;8(4):434–40.
66. Saini S, Speller-Brown B, Wyse E, Meier ER, Carpenter J, Fasano RM, et al. Unruptured intracranial aneurysms in children with sickle cell disease: analysis of 18 aneurysms in 5 patients. *Neurosurgery*. 2015 May;76(5):531–8; discussion 538-539; quiz 539.
67. Jabbarli R, Dinger TF, Pierscianek D, Oppong MD, Chen B, Dammann P, et al. Intracranial aneurysms in sickle cell disease: A systematic review and case-control study. *Curr Neurovasc Res*. 2019 Jan 31;
68. Oyesiku NM, Barrow DL, Eckman JR, Tindall SC, Colohan AR. Intracranial aneurysms in sickle-cell anemia: clinical features and pathogenesis. *J Neurosurg*. 1991 Sep;75(3):356–63.

69. Anson JA, Koshy M, Ferguson L, Crowell RM. Subarachnoid hemorrhage in sickle-cell disease. *J Neurosurg.* 1991 Oct;75(4):552–8.
70. Yao Z, Li J, He M, You C. Intracranial Aneurysm in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2017 Sep;105:302–13.
71. McQuaker IG, Jaspan T, McConachie NS, Dolan G. Coil embolization of cerebral aneurysms in patients with sickling disorders. *Br J Haematol.* 1999 Aug;106(2):388–90.
72. Vicari P, Choairy ACC, Siufi GC, Arantes AM, Fonseca JRF, Figueiredo MS. Embolization of intracranial aneurysms and sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2004 May 1;76(1):83–4.
73. Liaquat I, Murphy M, Bassi S, Bullock PR. Paediatric and adult vascular intracranial complications of sickle-cell disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2010 Jul 1;152(7):1175–9.
74. Gallas S, Tuilier T, Ebrahimi V, Bartolucci P, Hodel J, Gaston A. Intracranial aneurysms in sickle cell disease: Aneurysms characteristics and modalities of endovascular approach to treat these patients. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2019 Mar 20;
75. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998 Jan 1;91(1):288–94.
76. Kossorotoff M, Brousse V, Grevent D, Naggara O, Brunelle F, Blauwblomme T, et al. Cerebral haemorrhagic risk in children with sickle-cell disease. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Feb;57(2):187–93.
77. Kim JH, Kwon T-H, Kim JH, Chong K, Yoon W. Intracranial Aneurysms in Adult Moyamoya Disease. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:e175–82.
78. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of Cerebral Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan 1;13(1):269–76.
79. McConachie NS, Jaspan T. Complications of sickle cell disease: intracranial aneurysms and their treatment [Internet]. *Clinical Radiology.* 1998 [cité 9 Fév 2019]. Disponible sur: <https://eurekamag.com/research/045/607/045607678.php>
80. Rodriguez-Régent C, Edjlali-Goujon M, Trystram D, Boulouis G, Hassen WB, Godon-Hardy S, et al. Diagnostic non invasif des anévrismes intracrâniens. */data/revues/22115706/v95i12/S2211570614004251/* [Internet]. 2014 Dec 6 [cité 27 Jan 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/943733>
81. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest.* 127(3):750–60.

82. Paschoal EHA, Yamaki VN, Teixeira RKC, Paschoal Junior FM, Jong-A-Liem GS, Teixeira MJ, et al. Relationship between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and natural history of intracranial aneurysms: meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2018 Jan;41(1):87–94.
83. Disturbed flow induces a sustained, stochastic NF- $\kappa$ B activation which may support intracranial aneurysm growth in vivo | *Scientific Reports* [Internet]. [cité 1 Avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-40959-y>

## ANNEXES

### Annexe1 : Score ELAPSS, utilisé pour évaluer le risque de majoration en taille d'un anévrisme intracrânien

Aneurysm growth risk score	Points
<b>Earlier subarachnoid hemorrhage</b>	
Yes	0
No	1
<b>Location of the aneurysm</b>	
ICA/ACA/ACOM	0
MCA	3
PCOM/posterior	5
<b>Age</b>	
≤60 y	0
>60 y (per 5 y)	1
<b>Population</b>	
North America, China, Europe (other than Finland)	0
Japan	1
Finland	7
<b>Size of the aneurysm, mm</b>	
1.0-2.9	0
3.0-4.9	4
5.0-6.9	10
7.0-9.9	13
≥10.0	22
<b>Shape of the aneurysm</b>	
Regular	0
Irregular	4

Source: Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2017 Apr25;88(17):1600–6.

## Annexe2 : Score PHASES, utilisé pour évaluer le risque de rupture d'un anévrysme intracrânien

PHASES aneurysm risk score	Points
<b>(P) Population</b>	
North American, European (other than Finnish)	0
Japanese	3
Finnish	5
<b>(H) Hypertension</b>	
No	0
Yes	1
<b>(A) Age</b>	
<70 years	0
≥70 years	1
<b>(S) Size of aneurysm</b>	
<7.0 mm	0
7.0-9.9 mm	3
10.0-19.9 mm	6
≥20 mm	10
<b>(E) Earlier SAH from another aneurysm</b>	
No	0
Yes	1
<b>(S) Site of aneurysm</b>	
ICA	0
MCA	2
ACA/Pcom/posterior	4
<p>To calculate the PHASES risk score for an individual, the number of points associated with each indicator can be added up to obtain the total risk score. For example, a 55-year-old North American man with no hypertension, no previous SAH, and a medium-sized (8 mm) posterior circulation aneurysm will have a risk score of 0+0+0+3+0+4=7 points. According to figure 3, this score corresponds to a 5-year risk of rupture of 2.4%. SAH= subarachnoid haemorrhage. ICA=internal carotid artery. MCA=middle cerebral artery. ACA=anterior cerebral arteries (including the anterior cerebral artery, anterior communicating artery, and pericallosal artery). Pcom=posterior communicating artery, posterior-posterior circulation (including the vertebral artery, basilar artery, cerebellar arteries, and posterior cerebral artery).</p>	
<p><b>Table 4: Predictors composing the PHASES aneurysm rupture risk score</b></p>	

Source: Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014 Jan 1;13(1):59–66

### Annexe 3 : Fiche standardisée utilisée lors de la relecture des IRM qui montraient une anomalie du calibre vasculaire, afin d'identifier les anévrisme(s) intracrânien(s) et préciser leurs caractéristiques

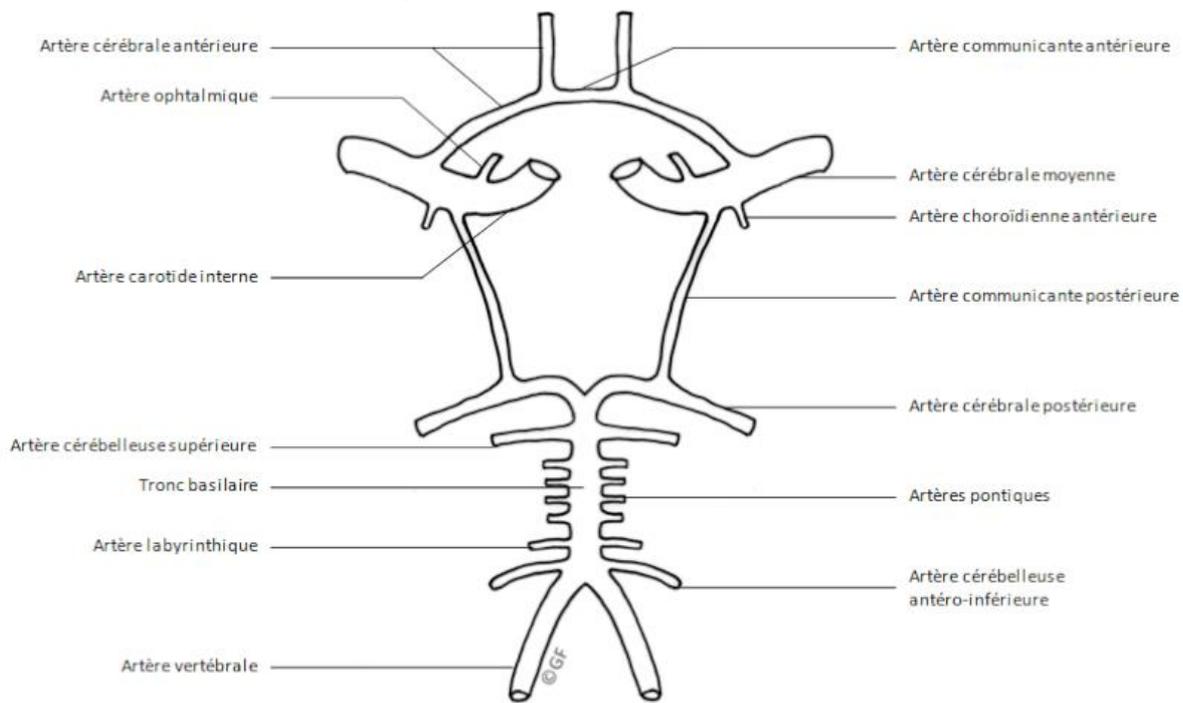
Nom Prénom IPP	Date de l'IRM  Appareil
----------------------	-------------------------------

Présence d'anévrisme(s) : O / N      Nombre :  
 Ectasie(s) : O / N      Nombre :

Localisation du/des anévrismes, leur forme, et taille en mm (*merci de préciser si circulation (A)-antérieur/(P)-postérieure*) :

- (1) :
- (2) :
- (3) :
- (4) :
- (5) :
- (6) :

Localisation sur schéma (*marquer d'un point*) :



Polygone de Willis

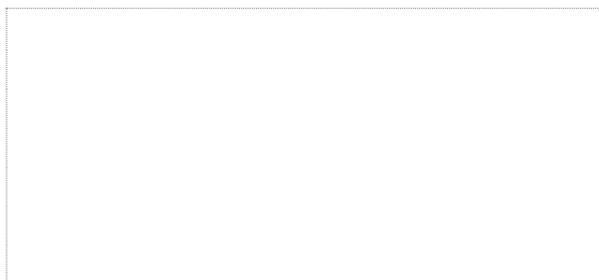
Indication à traiter (préciser lesquels) :

Déjà traité (préciser lequel et comment) :

Indication à surveiller et modalités de surveillance :

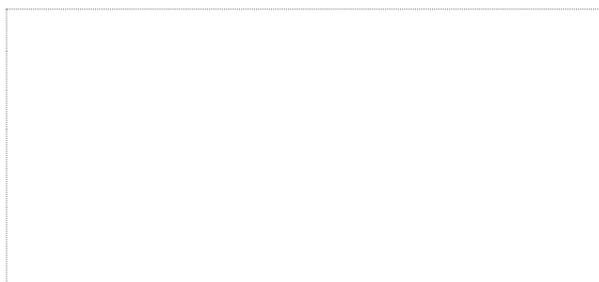
Autres anomalies (Moya-Moya) / remarques :

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



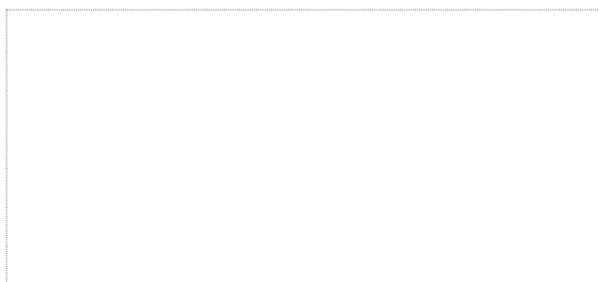
Professeur Mohamed HAMIDOU

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



Docteur Alexandra ESPITIA

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : LES ANEVRYSMES INTRACRANIENS DANS LA DREPANOCYTOSE, HORS VASCULOPATHIE CEREBRALE**

---

**RESUME**

*Contexte* : La survenue d'anévrysmes intracrâniens hors vasculopathie cérébrale est une complication méconnue de la drépanocytose dont on ne connaît pas les facteurs de risque.

*Méthode* : Nous avons étudié de façon monocentrique et rétrospective au CHU de Nantes les anévrysmes intracrâniens présents hors vasculopathie visualisés à l'IRM chez les patients drépanocytaires adultes, relevé leurs caractéristiques et recherché les facteurs clinico-biologiques associés à leur survenue.

*Résultats* : Les anévrysmes intracrâniens étaient présents chez 22.7 % (n=17) de l'ensemble de la cohorte de patients drépanocytaires (n=108) et chez 20.3 % (n=13) de ceux qui n'avaient pas de vasculopathie. Les anévrysmes hors vasculopathie étaient petits, souvent multiples, majoritairement situés dans le territoire carotido-ophtalmique, et ils étaient présents chez des patients jeunes (31.2 ans au diagnostic). Leur survenue n'était pas associée au génotype, à l'âge, au sexe, aux facteurs de risque cardio-vasculaires ni aux atteintes d'organes. Une hémoglobinémie plus élevée était un facteur protecteur en analyse multivariée (OR 0.60, p=0.039). 7 anévrysmes avaient été traités sans complication par voie endovasculaire (embolisations par *coils*).

*Conclusion* : Les anévrysmes intracrâniens surviennent fréquemment en dehors d'une vasculopathie cérébrale chez les drépanocytaires et ont certaines spécificités. Nous suggérons la réalisation systématique d'une IRM cérébrale chez les patients drépanocytaires et la mise en place de filières multidisciplinaires dédiées à la prise en charge des anévrysmes. Le lien entre anémie et anévrysme reste à préciser.

---

**MOTS-CLES**

Drépanocytose, vasculopathie cérébrale, IRM, anévrysme intracrânien, traitement endovasculaire, anémie