

# L'évaluation de la surcharge cardiaque en fer au moyen de la tomographie par résonance magnétique (T2\*)

Hanno Hoppe<sup>a</sup>, Michael Ith<sup>a</sup>, Peter Keller<sup>b</sup>

Inselspital Bern

<sup>a</sup> Radiologie

<sup>b</sup> Hématologie

## Résumé

La surcharge en fer causée par des transfusions sanguines fréquentes, comme on l'observe chez les patients atteints de thalassémie, d'un syndrome myélodysplasique ou d'autres anémies chroniques, peut entraîner des complications cardiaques.

La surcharge en fer du myocarde et du foie peut maintenant être déterminée au moyen de la tomographie par résonance magnétique IRM (mesure de T2\*) dans un centre suisse validé (Hôpital de l'Ile).

L'examen par IRM est non invasif et n'utilise pas de rayonnement ionisant. Cette méthode se prête donc particulièrement bien au pilotage et à la surveillance des traitements par chélateurs du fer.

On peut ainsi diminuer au maximum le risque de complications cardiaques chez ces patients, ce qui, selon toute vraisemblance, peut améliorer la qualité de leur survie.

## Introduction/contexte

La surcharge en fer causée par des transfusions sanguines fréquentes, comme on l'observe chez les patients atteints de thalassémie, d'un syndrome myélodysplasique ou d'autres anémies chroniques, peut entraîner des complications cardiaques. La cardiomyopathie due à une surcharge en fer est de type restrictif, et l'accumulation du fer dans le myocarde se manifeste par une dysfonction systolique ou diastolique. On ignore encore par quel mécanisme précis le fer induit l'insuffisance cardiaque, mais il est très probable que la toxicité du fer dans les systèmes biologiques soit due à son effet catalytique favorisant la formation de radicaux libres d'oxygène.

Jusqu'à présent, il n'existait pas de méthode simple pour mesurer directement la concentration de fer dans le myocarde des patients à risque. De plus, on ne disposait d'aucun moyen pour surveiller l'effet d'un traitement par chélateurs du fer sur cette concentration. Le médecin traitant devait se fonder sur des résultats d'analyses telles que le dosage de la ferritine sérique et la concentration hépatique en fer, traduisant la quantité totale de fer dans l'organisme. Or on sait entretemps qu'il n'existe que peu de rapport, voire aucun, entre ces résultats et la surcharge cardiaque en fer.

Il y a quelques années, le Royal Brompton Hospital de Londres a développé une séquence d'IRM pour déterminer objectivement la surcharge en fer du cœur et du foie [1]. Par la suite, les premières études sur la quantification par IRM de la surcharge en fer ont été réalisées


dans plusieurs centres européens de thalassémie en Italie, en Grèce et en Angleterre. Quelques premiers comptes rendus sur l'application de cette technique aux patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ont également été publiés [2]. Lorsqu'elle est appliquée dans un centre validé, cette nouvelle technique d'IRM permet de mesurer directement la surcharge cardiaque en fer, et elle a par conséquent une répercussion importante sur la gestion des patients. A l'avenir, elle pourrait améliorer le taux de survie des patients atteints de cardiomyopathie par surcharge en fer.

## Développement

Récemment, de nouvelles séquences d'IRM ont révolutionné la gestion des patients recevant fréquemment des transfusions sanguines. La quantification du fer par IRM ne dure que quelques minutes, et l'on peut aussi déterminer l'ampleur de l'accumulation de fer dans le cœur et le foie pendant la même séance [3]. La variabilité des résultats est inférieure à 5%, ce qui souligne l'excellente reproductibilité de cette méthode [4].

L'IRM se prête particulièrement bien à la quantification du fer en raison des propriétés paramagnétiques de cet élément. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire exploite une propriété des noyaux d'hydrogène présents dans les tissus de l'organisme. En effet, on peut exciter ces noyaux par des ondes de radiofréquence en les plaçant dans un champ magnétique homogène de forte intensité. Lorsqu'ils retournent à l'état d'équilibre (relaxation), ils libèrent de l'énergie en induisant à leur tour une onde de radiofréquence que l'on peut détecter à l'aide de récepteurs appropriés. L'accumulation de fer modifie localement le champ magnétique homogène dans les tissus, ce qui se manifeste par une diminution du temps de relaxation à cet endroit. Le paramètre T2\* («T2 étoile»), exprimé en millisecondes (ms), traduit les inhomogénéités du champ magnétique et donne ainsi la possibilité de détecter un accroissement pathologique des dépôts de fer dans le tissu: Le T2\* est ainsi d'autant plus court que la teneur en fer du tissu est élevée. Les études sur les patients souffrant d'insuffisance cardiaque montrent que 9 patients sur 10 présentent une valeur de T2\* inférieure à 10 ms [5]. L'évaluation des risques se fonde sur les valeurs indicatives suivantes

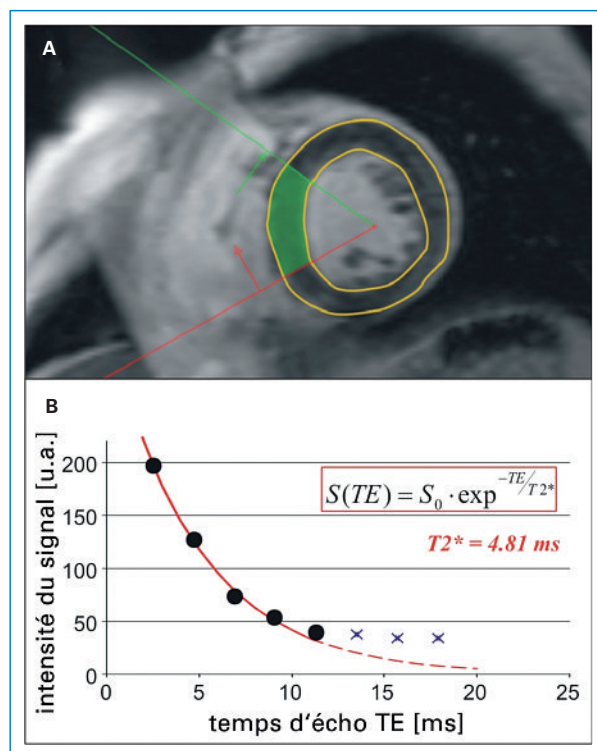
L'Hôpital de l'Ile a été validé comme premier centre de référence suisse pour la mesure directe de la surcharge cardiaque et hépatique en fer par IRM T2\* avec le soutien de la société Novartis Pharma Schweiz SA (unité d'oncologie).

(tab. 1 , il est modéré entre 10 et 20 ms, et il est faible au-dessus de 20 ms. Un temps de relaxation de 10 ms représente une

**Tableau 1. Valeurs indicatives pour le diagnostic, par IRM à 1,5 Tesla, de la surcharge en fer dans le foie et le cœur (T2\* en ms).**

Surcharge en fer	Valeur de T2*	Concentration de fer par gramme de poids sec
<b>Cœur</b>		
Aucune	>20 ms	
Faible	14–20 ms	
Modérée	10–14 ms	
Elevée*	<10 ms	
<b>Foie</b>		
Aucune	>6,3 ms	<2 mg/g
Faible	2,7–6,3 ms	2–5 mg/g
Modérée	1,4–2,7 ms	5–10 mg/g
Elevée*	<1,4 ms	>10 mg/g

\* Parmi les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, 89% présentent une valeur du T2\* myocardique inférieure à 10 ms.



**Figure 1**

IRM cardiaque d'un patient de 37 ans atteint de bêta-thalassémie majeure.

**A** Séquence T2\* acquise en coupe (petit-axe média-ventriculaire). Un logiciel d'évaluation permet de tracer les contours interne et externe de la paroi du ventricule gauche et de délimiter un segment septal (en vert) dans lequel la surcharge myocardique est ensuite mesurée.

**B** Intensité du signal (en unités arbitraires) en fonction du temps d'écho. On obtient une valeur de 4,81 ms pour T2\*, ce qui correspond à un niveau élevé de surcharge myocardique en fer (voir tab. 1). Parmi les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, 89% présentent une valeur du T2\* myocardique inférieure à 10 ms.

valeur seuil convenable pour surveiller un traitement par chélateurs du fer et pour adapter la posologie en cas de besoin. Dès que la valeur de T2\* se situe en-dessous de 20 ms, il faut penser à une dysfonction du myocarde, même si le patient ne présente pas encore de symptômes. Il semble donc indiqué de profiter de la même séance d'IRM pour examiner à la fois la fonction et l'anatomie myocardiques.

La recherche a confirmé l'utilité de l'IRM pour le diagnostic de la cardiomyopathie par surcharge en fer. A cet égard, une étude a examiné jusqu'à quel point les traitements par chélateurs du fer pouvaient influencer, à court terme, l'excès de fer et la fonction cardiaque [6]; une autre étude a montré l'évolution à long terme lors de ces traitements, y compris morbidité et mortalité [7]. Ces deux études sont parfaitement complémentaires et démontrent de façon impressionnante que l'IRM permet de reconnaître précocement une surcharge cardiaque en fer, c'est-à-dire une pathologie qui entraîne, dans plus de trois quarts des cas, la mort des patients atteints. On peut également utiliser cette méthode pour déterminer le chélateur du fer le plus efficace dans chacun des organes concernés. La clairance du fer dans le myocarde était 2,5 fois plus élevée sous traitement par déféripone per os (Ferriprox®, PFC Pharma Focus SA, Volketswil) que sous déféroxamine parentérale (Desferal®, Novartis Pharma Schweiz SA, Berne), probablement en raison de la taille relativement petite et de l'absence d'ionisation des molécules, ce qui facilite leur passage vers l'intérieur des myocytes cardiaques ainsi que leur sortie. Bien que la déféripone continue d'être une option de deuxième ligne par rapport à la déféroxamine et au déférasirox (Exjade®, Novartis Pharma Schweiz SA, Berne), elle pourrait être utilisée plus souvent à l'avenir dans certains cas très avancés de surcharge cardiaque en fer.

L'étude portant sur l'évolution des patients à long terme a examiné la fréquence des complications cardiaques et des décès suite à une défaillance cardiaque dans deux groupes de patients atteints de bêta-thalassémie majeure et traités pendant huit ans, les uns par déféripone, les autres par déféroxamine. L'étude n'a recensé aucun cas de complication cardiaque ou de décès dans le groupe sous déféripone, mais 52 incidents cardiaques dans le groupe sous déféroxamine, dont 15 avec une issue mortelle. Les premiers essais avec le déférasirox, un nouveau chélateur du fer par voie orale, montrent que ce médicament est lui aussi efficace pour réduire la surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie ou d'un syndrome myélodysplasique [8, 9]. En juin 2009, grâce à la coopération entre ses unités d'hématologie et de radiologie, l'Hôpital de l'île de Berne a été validé comme premier centre de référence suisse pour l'utilisation de cette méthode. Le professeur D. Pennell et un physicien du Royal Brompton Hospital de Londres, spécialisé en résonance magnétique nucléaire (RMN), ont effectué la validation à Berne. La séquence pour la mesure des valeurs de T2\* a été installée sur l'appareil de RMN de 1,5 Tesla (Siemens Sonata) et calibrée au moyen de mesures d'essai. Un protocole a été élaboré pour mesurer la charge de fer dans le cœur et dans le foie. Ensuite, on a effectué des mesures

de RMN répétées sur plusieurs patients présentant une surcharge en fer, afin de documenter la reproductibilité de la méthode et de former le personnel à l'évaluation des résultats. Les séquences de RMN sont évaluées à l'aide d'un logiciel spécifique, certifié par la Food and Drug Administration américaine (CMR Tools, Cardiovascular Imaging Solutions, Londres, Royaume-Uni), qui est déjà utilisé avec succès dans de nombreux pays.

## Conclusion

L'utilisation de l'IRM dans un centre validé permet de mesurer directement la surcharge cardiaque en fer afin de pouvoir piloter un traitement par chélateurs du fer et surveiller la réponse à ce traitement. Nous disposons donc d'un instrument très performant pour guider les patients devant régulièrement recevoir des transfusions sanguines, pour diminuer au maximum leur risque de complications cardiaques, et par conséquent pour améliorer leur pronostic vital.

### Correspondance:

PD Dr Hanno Hoppe  
Institut für Diagnostische, Interventionelle  
und Pädiatrische Radiologie (DIPR)  
Universitätsspital Bern  
CH-3010 Bern  
[hanno.hoppe@insel.ch](mailto:hanno.hoppe@insel.ch)

### Références

- Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22:2171-9.
- Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, Hamblin TJ, Wonke B, Levy T, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2\* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. *Br J Haematol*. 2007;138:587-93.
- Lam WW, Au WY, Chu WC, Tam S, Ha SY, Pennell DJ. One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:29-33.
- He T, Kirk P, Firmin DN, Lam WM, Chu WC, Au WY, et al. Multi-center transferability of a breath-hold T2 technique for myocardial iron assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:11.
- Tanner MA, Porter JB, Westwood MA. Myocardial T2\* in patients with cardiac failure secondary to iron overload. *Blood*. 2005;106:406 (abstract).
- Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738-44.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107:3733-7.
- Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:20 (epub).
- Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Dorn-Beineke A, Lutz K, Leisemann O, et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload-a phase-II study. *Ann Hematol*. 2009;88:301-10.