



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PROBLÈMES POSÉS PAR LA SURVENUE D'UNE GROSSESSE CHEZ UNE
PATIENTE PORTEUSE D'UN SYNDROME DRÉPANOCYTAIRE MAJEUR

Présentée et soutenue publiquement le 12 avril 2013
Par Emmanuelle PETIT

Jury

Président : Monsieur le Professeur P. DERUELLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur C. ROSE
Madame le Docteur AS. DUCLOY
Madame le Docteur A. LAMBILLIOTTE
Madame le Docteur C. MEREAU

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur D. SUBTIL

TABLE DES MATIÈRES

A. Douze questions pratiques concernant la survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'un syndrome drépanocytaire majeur	4
1 Syndrome drépanocytaire majeur – définitions, mode de transmission.....	7
2 Structure et explorations de l'hémoglobine – Quels bilans pour le diagnostic ?	11
3 Épidémiologie du syndrome drépanocytaire majeur – Type et fréquence selon l'ethnie.....	15
4 Physiopathologie du syndrome drépanocytaire majeur.....	17
5 Dépistage du syndrome drépanocytaire majeur pendant la grossesse : à qui le proposer ?	19
6 Faut-il proposer un diagnostic anténatal pour la drépanocytose ? Est-il légitime au regard de la situation actuelle ?	20
7 Quelles sont les complications de la drépanocytose qu'il faut craindre pendant la grossesse ?.....	22
8 Comment prendre en charge une patiente drépanocytaire pendant la grossesse ?...24	
9 Prise en charge des complications aiguës pendant la grossesse.	28
10 Problèmes posés par les patientes présentant un phénotype érythrocytaire rare et les patientes allo-immunisées.	30
11 Comment prendre en charge une patiente drépanocytaire à l'accouchement ?.....	32
12 Dépistage néonatal : justification, réalisation, statistiques.	33
B. Prise en charge et description des complications de la grossesse dans une série de 20 patientes ayant mené 28 grossesses en maternité universitaire..	35
1 Introduction	36
2 Matériel et méthodes	37
3 Résultats	39
4 Discussion	44
5 Conclusion.....	51
C. Annexes	53
1 Références	54
2 Figures.....	58
3 Tableaux.....	65

RÉSUMÉ

Objectifs : Évaluer les complications spécifiques des grossesses chez les patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur et l'éventuel impact des échanges transfusionnels prophylactiques.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective portant sur les grossesses de patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur ayant accouché dans l'une des deux maternités universitaires du Nord Pas de Calais entre 1996 et 2011. Analyse du taux de complications obstétricales et spécifiques de la drépanocytose. Comparaison des issues de grossesse en fonction de la réalisation ou non d'échanges transfusionnels prophylactiques.

Résultats : Pendant la période d'étude, vingt-huit grossesses de patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été identifiées. Les complications spécifiques de la drépanocytose (60% de crises vaso-occlusives, 7% de syndromes thoraciques aigus) étaient prépondérantes par rapport aux complications obstétricales (4% de pré-éclampsie, 21% de retard de croissance intra-utérin). Le post-partum précoce s'est avéré être une situation particulièrement à risque d'évènements vaso-occlusifs (18% de syndromes thoraciques aigus). La réalisation d'échanges transfusionnels prophylactiques a eu tendance à diminuer le taux d'accidents vaso-occlusifs, à la fois pendant la grossesse (56% vs 21%, $p=0,10$) et au cours du post-partum (56% vs 16%, $p=0,07$).

Conclusion : Dans les syndromes drépanocytaires majeurs, la morbi-mortalité maternelle est intimement liée à l'occurrence des complications vaso-occlusives pendant la grossesse. Pendant la grossesse, la réalisation d'échanges

transfusionnels prophylactiques semble réduire la fréquence des crises vaso-occlusives chez ces patientes. La généralisation de cette stratégie de prise en charge nous semble intéressante pour diminuer la mortalité maternelle.

A. Douze questions pratiques concernant la survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'un syndrome drépanocytaire majeur

Le mot « drépanocytose » vient du grec « δρεπανον *drepanon* » qui signifie faucille et de « κυτος » qui signifie cellule, désignant la déformation que prennent les globules rouges dans certaines situations, responsables des deux principaux signes de la maladie : anémie et douleurs.

La drépanocytose est la plus fréquente des maladies héréditaires de l'hémoglobine. Cette affection, longtemps considérée comme « tropicale », était initialement majoritairement répartie dans les zones d'endémies palustres, notamment Afrique subsaharienne, Inde, Moyen-Orient et pourtour méditerranéen. La traite des esclaves puis les flux migratoires ont progressivement modifié la répartition de cette maladie et la drépanocytose est aujourd'hui la plus fréquente des maladies génétiques en France (1).

La drépanocytose demeure malgré tout une pathologie mal connue dans notre pays - du grand public comme des médecins – son diagnostic et sa prise en charge étant souvent réservés aux spécialistes des pathologies de l'hémoglobine. Il est important pour les gynécologues-obstétriciens de savoir évoquer ce diagnostic chez une patiente, certaines formes pouvant être révélées à l'occasion d'une grossesse ou le diagnostic pouvant être caché par les patientes et leurs familles du fait de la stigmatisation de la drépanocytose dans leurs pays d'origine (2).

Le syndrome drépanocytaire majeur est une pathologie grave, l'espérance de vie chez ces patientes étant de 50 ans en moyenne pour la forme homozygote SS. La grossesse chez ces patientes est une situation très à risque, majorant les complications aiguës spécifiques de la drépanocytose, ainsi que les complications

obstétricales et nécessitant idéalement la programmation de la grossesse, tout au moins un suivi conjoint obstétrical et hématologique rapproché.

1 Syndrome drépanocytaire majeur – définitions, mode de transmission.

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, liée à la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (HbS) qui a la propriété de se polymériser en milieu désoxygéné. Les patientes porteuses d'un trait drépanocytaire (hétérozygotie AS) sont asymptomatiques tant au niveau clinique que biologique.

Seules les patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur (SDM) sont symptomatiques. Le SDM regroupe les homozygotes SS et les hétérozygotes composites (patients porteurs d'un allèle HbS et d'un autre allèle muté pour le gène de l'hémoglobine). Les hétérozygoties composites les plus fréquentes sont les hétérozygoties SC et S β thal^{0/+} (β thal : défaut de synthèse de la chaîne β globine, β thal⁰ lorsque l'expression du gène est nulle, β thal⁺ lorsque l'expression est diminuée). D'autres mutations sont moins fréquentes telles que S/O Arab, S/D Punjab, A/S Antilles, S/Lepore et A/S Oman (3).

Le syndrome drépanocytaire majeur est caractérisé par :

- une anémie hémolytique chronique,
- des crises douloureuses vaso-occlusives (CVO),
- une susceptibilité accrue aux infections,
- des atteintes chroniques multiviscérales.

Les patients homozygotes SS présentent une anémie variable, entre 6 et 10 g/dL. Elle est normochrome, normocytaire, régénérative ; généralement bien tolérée en dehors des crises d'hémolyse aiguës. Cette anémie peut être associée à des signes d'hémolyse chronique (ictère, lithiase vésiculaire). L'hémolyse chronique est également responsable d'un déficit en folates (par augmentation des besoins liés à l'érythropoïèse accrue), qu'il convient de substituer. La supplémentation en fer est, quant à elle, rarement nécessaire et ne doit être envisagée qu'après documentation de la carence en fer – ces patients étant pour la plupart polytransfusés et donc plutôt à risque de surcharge en fer voire d'hémochromatose (4).

La crise vaso-occlusive (CVO) est liée à une occlusion douloureuse de certains territoires vasculaires et constitue la complication la plus fréquente du syndrome drépanocytaire majeur. Associée à un risque de défaillance multiviscérale, elle représente la première cause de mortalité chez l'adulte drépanocytaire (5). Ces crises sont favorisées par certains facteurs : hypoxie, infection, acidose, déshydratation, effort physique intense, exposition au froid, postures prolongées. Les CVO osseuses sont les plus fréquentes, préférentiellement situées au niveau du rachis et des membres, pouvant être responsables d'ostéonécrose de la tête fémorale ou humérale. La prévalence des CVO abdominales est également élevée, notamment responsable d'infarctus spléniques à l'origine d'une asplénie fonctionnelle à long terme. A noter le risque d'accident vasculaire cérébral, moins fréquent mais de pronostic fonctionnel grave. Le syndrome thoracique aigu (STA) est la crise vaso-occlusive la plus grave, notamment en cas de retard diagnostique ou thérapeutique. Il représente la première cause de mortalité chez l'adulte jeune (5) et se définit par la présence de signes fonctionnels respiratoires (douleurs thoraciques, dyspnée, toux) et d'un infiltrat pulmonaire en imagerie. Une fièvre et une

hyperleucocytose y sont fréquemment observées, pouvant faire évoquer une étiologie infectieuse, qui n'est pourtant pas la principale cause de STA (moins de 20% de prélèvements bactériologiques positifs) (6). Chez l'adulte, le STA est le plus souvent associé ou précédé par une CVO osseuse. Ses principaux facteurs déclenchants sont l'hypoventilation alvéolaire et/ou l'embolie graisseuse (7). L'hypoventilation elle-même est souvent d'origine multiple : douleurs dues à des infarctus osseux et/ou pathologies sous-diaphragmatiques (hépatobiliaire), grossesse/post-partum, surdosage en morphiniques.

Les complications infectieuses sont très fréquentes (asplénie fonctionnelle liée aux infarctus spléniques répétés) et grèvent également le pronostic des patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur. Les infections à germes encapsulés - notamment le pneumocoque - sont fréquentes et graves chez le jeune enfant et restent également un risque important chez l'adulte, ainsi qu'une cause notable de décès. Ce risque justifie donc la mise en route systématique d'une antibiothérapie probabiliste dirigée contre le pneumocoque chez tout adulte drépanocytaire fébrile. Les autres germes les plus fréquemment rencontrés chez l'adulte sont le staphylocoque doré et les entérobactéries avec en particulier les salmonelles (8). Il faut tenir compte également de l'augmentation des infections nosocomiales, et notamment du pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (9).

Les atteintes chroniques multiviscérales sont de deux types : celles mettant en jeu le pronostic vital : cardio-pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire, cardiomyopathies hypertrophiques), rénales (néphropathie drépanocytaire), hépatiques (hémochromatose post-transfusionnelle), et celles mettant en jeu le

pronostic fonctionnel : orthopédiques (ostéonécrose de hanche), ophtalmologiques (rétinopathie proliférative), auditives (surdité, syndrome vestibulaire) (10).

Les hétérozygotes composites de type SC expriment le plus souvent une forme plus modérée que les homozygotes SS. L'anémie et l'hémolyse sont moins sévères, la plupart des complications également moins fréquentes. Les crises vaso-occlusives sont moitié moins fréquentes que chez les patients SS, et le risque infectieux plus faible (fonction splénique le plus souvent préservée). A l'inverse, la prévalence des rétinopathies drépanocytaires prolifératives est plus élevée, le risque d'ostéonécrose identique, les syndromes thoraciques aigus plus sévères responsables d'une mortalité plus élevée (11). La grossesse reste, quant à elle, chez les patientes SC une situation très à risque avec une exacerbation de la maladie et un taux de complications proche des patientes homozygotes SS.

L'expressivité du SDM est marquée par une grande variabilité inter-individuelle. Il est possible, notamment pour les hétérozygotes composites, que la maladie soit r v el e par une crise inaugurale pendant la grossesse. Il est donc très important de penser à demander une étude de l'hémoglobine en cas de symptômes de SDM (douleurs osseuses ou abdominales répétées, ictère conjonctival) chez des patientes dont le statut drépanocytaire n'est pas connu. Lorsque les symptômes sont très évocateurs d'un SDM et même si l'électrophorèse de l'hémoglobine n'est pas évocatrice, il faut savoir adresser le patient en consultation d'hématologie, car il existe des mutations rares qui ne sont pas dépistées en pratique courante et nécessite le recours au diagnostic moléculaire (12).

2 Structure et explorations de l'hémoglobine – Quels bilans pour le diagnostic ?

Structure

L'hémoglobine est le constituant principal du globule rouge. Elle est constituée d'un tétramère de quatre chaînes de « globine » normalement identiques deux à deux portant en leur centre un groupement hème capable de transporter l'oxygène vers les tissus (Figure 1). Il existe différentes sortes de globine (α , β , δ , γ , ϵ , ζ), dont l'expression varie entre la vie fœtale et adulte (Figure 2). Chez l'adulte, l'hémoglobine normale est principalement constituée par l'HbA₁ ($\alpha_2\beta_2$) pour environ 97%. Les hémoglobines minoritaires sont l'HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) et l'hémoglobine fœtale HbF ($\alpha_2\gamma_2$), présentes respectivement à environ 3% (2,2-3,2%) et moins de 1% (3).

Le variant de l'hémoglobine responsable de la drépanocytose (hémoglobine S : HbS) a été le premier décrit en 1949 (13). Il est responsable d'une anomalie de structure des chaînes de β -globine, correspondant au remplacement d'un acide glutamique par une valine au niveau du codon 6. L'hémoglobine C (HbC) résulte quant à elle de la substitution de l'acide glutamique par une lysine au niveau du même codon (14). Les locus des gènes de l' α globine sont situés sur le chromosome 16 (2 gènes α par chromosome), ceux des gènes non- α (β , δ , γ , ...) sont situés sur le chromosome 11.

Chez le fœtus, l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) est majoritaire (90%). A partir de 32SA, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes β de l'adulte, et l'HbA₁ remplace progressivement l'HbF (15). A la naissance, le taux d'HbA₁ est compris entre 15 et 30% ; il atteint environ 90 % à 6 mois de vie (3) (Figure 2). Chez le nourrisson atteint de drépanocytose, les premiers symptômes n'apparaissent donc pas à la naissance

mais vers 2 à 3 mois de vie, lorsque l'expression des chaînes de β -globine - et donc de l'HbS - deviennent majoritaires par rapport aux globines γ et à l'HbF.

Explorations

On préfère dorénavant le terme d'« étude de l'hémoglobine » plutôt que d'« électrophorèse de l'hémoglobine », l'étude de l'hémoglobine regroupant en effet plusieurs techniques biologiques et non uniquement une électrophorèse de l'hémoglobine. L'étude de l'hémoglobine repose sur la confrontation de plusieurs techniques basées sur des principes différents. Un profil électrophorétique normal avec une seule technique ne permet pas d'éliminer formellement un variant de l'hémoglobine, et des hémoglobines anormales différentes peuvent migrer sur des bandes électrophorétiques identiques (par exemple l'HbS et l'HbD Punjab en électrophorèse sur acétate de cellulose).

Le diagnostic d'une anomalie de l'hémoglobine nécessite la réalisation - à distance de toute transfusion (3 mois minimum) - d'une numération-formule sanguine, d'un bilan martial et d'une étude de l'hémoglobine (3). La numération-formule sanguine et le bilan martial apportent des informations essentielles sur la sévérité de l'anémie et l'existence d'une microcytose (liée à une carence martiale ou élément d'orientation vers une thalassémie). Il est également important de noter l'origine géographique des deux parents, pour orienter le biologiste sur des variants de l'hémoglobine plus spécifiques de certaines zones géographiques (par exemple HbD Punjab en Inde ou HbO Arab au Moyen-Orient).

Les différentes valeurs du taux d'hémoglobine, du volume globulaire moyen et des fractions d'hémoglobine en fonction du statut drépanocytaire sont regroupées figure 3. L'anémie est plus sévère dans la forme homozygote SS (en l'absence d' α -thalassémie associée qui augmente le taux d'hémoglobine) que dans les formes hétérozygotes composites. L'association d'une β -thalassémie est suspectée devant l'association d'une microcytose et d'une augmentation de l'HbA₂. Dans les formes SS, SC et S β^0 thal, il n'y a pas d'hémoglobine A. Dans la forme S β^+ thal, le taux d'HbS est supérieur à celui d'HbA. À l'inverse, dans la forme hétérozygote « sain » AS, le taux d'HbA est supérieur au taux d'HbS.

Les recommandations de bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine datant de 2003 (3) proposent la recherche d'une anomalie de l'hémoglobine par au moins une technique d'électrophorèse et deux autres tests (Figure 4):

En première intention, la réalisation d'une technique d'isoélectrofocalisation (IEF). Cette technique, plus précise que l'électrophorèse sur acétate de cellulose à pH alcalin, permet de séparer des hémoglobines de migrations identiques mais de points isoélectriques différents (Figure 5).

Le résultat doit être confirmé soit par électrophorèse sur gel de citrate-agar à pH acide, soit par chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur colonne échangeuse de cations. Cette technique permet de quantifier les fractions d'HbA₁, HbA₂, HbF, ainsi que les variants les plus fréquents (pour la drépanocytose : HbS, HbC, HbDPunjab) (Figure 6).

Le test de solubilité ou test d'Itano (16, 17) est essentiel pour confirmer la présence de l'HbS. Il repose sur le principe que seule l'HbS désoxygénée précipite en milieu salin concentré. Ce test est le seul à pouvoir être réalisé en urgence et constitue

donc une aide au diagnostic en cas de risque vital chez une patiente qui semble à haut risque d'être drépanocytaire. Il n'est toutefois que semi-quantitatif et ne peut valablement faire la distinction entre les différentes formes génétiques de la maladie (hétérozygote/homozygote). Il doit être secondairement complété par les techniques classiques d'étude de l'hémoglobine.

En pratique, l'étude de l'hémoglobine doit être interprétée en fonction des données hématologiques, martiales et ethniques et réalisée à distance de toute transfusion. Dans des situations où la recherche d'un syndrome drépanocytaire est une urgence, le test de solubilité permet une bonne orientation diagnostique, couplé dès que possible à une étude de l'hémoglobine par chromatographie liquide haute performance.

3 Épidémiologie du syndrome drépanocytaire majeur – Type et fréquence selon l'ethnie.

Les sujets porteurs d'un trait drépanocytaire possèdent une protection relative contre le paludisme et un taux de survie supérieur en cas d'infection à *Plasmodium falciparum* (18). La répartition mondiale du syndrome drépanocytaire majeur était – avant le début des flux migratoires – quasi superposable à celle du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Cette constatation est expliquée par le fait que *Plasmodium falciparum* infecte préférentiellement les globules rouges drépanocytaires par rapport aux globules rouges normaux, ce qui constitue une relative « protection » des personnes drépanocytaires hétérozygotes. A l'inverse, les patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur ayant une majorité de globules rouges « malades » associée à une anémie chronique – et le plus souvent un hyposplénisme – ont des taux de mortalité plus élevés en cas d'infection palustre (19). Jusqu'à la première moitié du XX^e siècle, la drépanocytose se limitait donc pratiquement aux zones impaludées et aux pays qui ont connu, au cours des siècles derniers, un important flux d'esclaves d'origine africaine. De par leur histoire coloniale et plus récemment du fait des flux migratoires des pays du Sud vers les pays du Nord, la drépanocytose est aujourd'hui devenue une affection fréquente en Europe occidentale.

Actuellement, au moins 5,2% de la population mondiale est porteuse d'une anomalie génétique de l'hémoglobine, dont 40% pour le seul variant HbS (soit plus de 145 millions de personnes) (20). Plus de 280 000 nouveau-nés atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent annuellement dans le monde, dont 180 000 en Afrique (21).

Le gène β^S -globine présente quatre haplotypes majeurs issus de régions géographiques distinctes : trois localisées en Afrique (haplotype Sénégal, Bénin et Bantu) et un Arabo-indien (Inde, Arabie Saoudite, Koweït, Bahreïn et Oman) (22) (Figure 7).

La prévalence du trait drépanocytaire (variant β^S -globine) atteint 10 à 40% en Afrique équatoriale, 15 à 30% dans les pays d'Afrique de l'Ouest (notamment Ghana, Nigéria) et jusqu'à 45% dans certaines régions de l'Ouganda. La fréquence élevée des hétérozygotes dans ces pays entraîne un taux de prévalence de la drépanocytose autour de 2%. A l'inverse, la prévalence du trait drépanocytaire n'est que de 1 à 2% sur la côte d'Afrique du Nord et moins de 1% en Afrique du Sud (zones non infestées par le paludisme) (18, 20, 21, 23).

Le gène β^C -globine est le plus fréquent en Afrique de l'Ouest avec comme épicerne le Burkina Faso d'où il tire son origine (11, 24). La prévalence des hétérozygotes AC dans ce pays atteint 17% contre 7% d'hétérozygotes AS (25).

En France, jusqu'aux années 50, les cas de syndrome drépanocytaire majeur concernaient presque uniquement la population d'origine antillaise. Dans les années suivantes, les vagues successives d'immigration en provenance de l'Afrique subsaharienne ont été à l'origine d'un nombre croissant de cas diagnostiqués en France métropolitaine. A l'heure actuelle, on estime entre 6000 et 7000 le nombre de sujets atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur en France, faisant de la drépanocytose la première maladie génétique en France (1). Le pourcentage de malades est actuellement supérieur en France métropolitaine à ce qu'il est dans les départements et territoires d'Outre-Mer (1).

4 Physiopathologie du syndrome drépanocytaire majeur

L'HbS ($\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$) résulte de la substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne β -globine. En situation de désoxygénation, la molécule d'HbS subit un changement de conformation qui permet à la valine substituée d'établir un contact hydrophobe avec la chaîne β d'une autre molécule d'hémoglobine, responsable de la formation de fibres hélicoïdales. Le regroupement et la rigidification de ces fibres entraînent la falciformation des globules rouges et la perte de leur déformabilité (Figure 8). La polymérisation de l'HbS entraîne également une cascade d'autres anomalies qui participent au phénomène : l'activation des canaux ioniques membranaires du globule rouge entraîne sa déshydratation qui favorise la polymérisation et la dénaturation de l'hémoglobine. La perte de l'hème et la libération de Fe^{3+} est responsable d'un environnement oxydant favorisant l'hémolyse (22). La polymérisation de l'HbS met toujours un certain temps à s'amorcer (« delay time ») et ce délai dépend du degré de désoxygénation, du pH sanguin, de la concentration intracellulaire en hémoglobine HbS et en hémoglobine fœtale (HbF) qui inhibe la polymérisation (4). Enfin, une augmentation de l'adhésion des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium des veinules post-capillaires entraînerait un ralentissement du flux sanguin et favoriserait l'occlusion vasculaire via l'adhésion des globules rouges falciformés (26). Une dysrégulation du tonus vasculaire favorisant la vasoconstriction par captation du NO plasmatique par augmentation de l'hémoglobine circulante liée à l'hémolyse chronique a également été mise en évidence (27).

Ces mécanismes sont à l'origine de la physiopathologie de la crise vaso-occlusive et de l'anémie hémolytique chronique. La falciformation répétée des globules rouges

drépanocytaires entraîne une rigidification de leur membrane, aboutissant à leur falciformation irréversible. La durée de vie des globules rouges drépanocytaires – fragilisés par les épisodes répétés de falciformation – est beaucoup plus courte que celle des globules rouges normaux (demi-vie de 17j vs 120j, respectivement), entraînant une anémie hémolytique chronique chez ces patientes (28). Les atteintes multi-viscérales chroniques résultent des infarctus répétés des différents organes liés aux crises vaso-occlusives.

L'augmentation du taux de crises vaso-occlusives pendant la grossesse par rapport à leur état de base peut s'expliquer par la majoration des facteurs favorisants : hypoxie relative liée à l'augmentation des besoins en oxygène et à la majoration de l'anémie liée à hémodilution, augmentation du taux d'infections notamment urinaires (29, 30). Certains auteurs ont mis en évidence une augmentation de la résistance des vaisseaux utérins, qu'ils mettent en rapport avec l'augmentation du taux de retard de croissance intra-utérin et dans une moindre mesure de pré-éclampsie observés en cas de SDM (31). La falciformation des hématies drépanocytaires au niveau placentaire pourrait être responsable d'infarctus localisés, entraînant une diminution des échanges materno-fœtaux et une hypotrophie fœtale (31-33). Des lésions histologiques placentaires non spécifiques en rapport ont été constatées : fibrose villeuse, calcifications, nécrose fibrinoïde (34, 35).

5 Dépistage du syndrome drépanocytaire majeur pendant la grossesse : à qui le proposer ?

Le diagnostic de SDM est maintenant le plus souvent fait en période néonatale (par le dépistage néonatal ciblé) ou dans l'enfance. Néanmoins, le diagnostic de SDM peut, chez des immigrantes ou des patientes peu symptomatiques (notamment SC, S β thal⁺), être réalisé à l'occasion d'une grossesse. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il faut savoir penser au diagnostic devant une histoire clinique évocatrice, notamment des douleurs osseuses ou abdominales répétées.

Il n'y a pas de consensus sur les indications du dépistage du syndrome drépanocytaire majeur pendant la grossesse. L'HAS recommande le dépistage ciblé des femmes enceintes originaires de pays à forte prévalence de la drépanocytose, permettant également de dépister les hétérozygotes en vue d'un conseil génétique si le conjoint est lui aussi transmetteur de la maladie (36). Jallades *et al* proposent de réaliser une recherche d'hémoglobinopathie (drépanocytose et thalassémie) par étude de l'hémoglobine chez les patientes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dL et originaires d'Afrique, Antilles, Corse, pourtour méditerranéen, Proche et Moyent-Orient ou Asie du Sud-Est (37) .

6 Faut-il proposer un diagnostic anténatal pour la drépanocytose ? Est-il légitime au regard de la situation actuelle ?

L'HAS (36) recommande la réalisation d'un conseil génétique pour tous les couples à risque de transmission d'un syndrome drépanocytaire majeur, le plus précoce possible au cours de la grossesse et idéalement dès lors d'un désir de grossesse pour permettre aux couples de prendre leur décision dans les meilleures conditions. Le dépistage du conjoint doit être réalisé par une étude de l'hémoglobine (associée à une numération formule sanguine et un bilan martial). En cas de risque de transmission d'un SDM, un conseil génétique doit être réalisé (4, 10). Si le conjoint est hétérozygote sain AS et la patiente atteinte d'un syndrome drépanocytaire majeur, le risque de transmission du SDM à l'enfant est de 50%. La réalisation du conseil génétique par un hématologue spécialiste de la drépanocytose permet d'apporter des réponses claires sur le degré de sévérité du SDM potentiellement transmis à l'enfant (29). Le diagnostic prénatal et l'interruption médicale de grossesse – s'ils sont demandés par le couple – ne se justifient actuellement que pour les formes cliniques les plus sévères de syndrome drépanocytaire majeur : c'est-à-dire les homozygote SS, ou les hétérozygotes composites S/ β^0 thal, S/DPunjab, S/SAntilles, C/SAntilles. Pour les formes de syndrome drépanocytaire majeur plus modérées tels que les hétérozygotes composites S/C, S/ β^+ thal, A/SAntilles, S/Lepore, une interruption médicale de grossesse n'est pas recommandée (10).

Dans ses recommandations de 2010 sur le syndrome drépanocytaire majeur, l'HAS évoque que le recours au diagnostic pré-implantatoire (DPI) peut être envisagé dans les centres français (36). Il mentionne également que le recueil de sang placentaire à

visée thérapeutique doit être systématiquement envisagé chez les nouveaux-nés sains issus des mêmes parents qu'un enfant homozygote.

7 Quelles sont les complications de la drépanocytose qu'il faut craindre pendant la grossesse ?

La grossesse favorise la survenue de complications aiguës spécifiques de la drépanocytose qui grèvent le pronostic de ces patientes. Inversement, le syndrome drépanocytaire majeur augmente le risque de complications obstétricales mais de manière plus modérée.

La mortalité maternelle en rapport avec le syndrome drépanocytaire majeur représente actuellement 1% des grossesses en Europe et dépend largement des modalités de prise en charge (10, 38).

L'exacerbation des complications spécifiques du syndrome drépanocytaire majeur concerne principalement les crises vaso-occlusives et le syndrome thoracique aigu. Le taux de crises vaso-occlusives pendant la grossesse varie selon les études entre 20 et 88% (39-44). Le syndrome thoracique aigu concerne, quant à lui, 7 à 20% des grossesses (42, 43, 45). La mortalité maternelle élevée chez les patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur est à mettre en rapport avec la fréquence et la gravité des complications vaso-occlusives pendant la grossesse. Le risque infectieux est également majoré chez ces patientes pendant la grossesse : Villers *et al* (38) a mis en évidence une augmentation des infections du tractus génito-urinaire OR 2,3 (IC95 1,9-2,7) – du risque de sepsis OR 6,8 (IC95 4,1-10,5) – et une augmentation plus modérée des infections du post-partum OR 1,4 (IC95 1,1-1,7).

Les complications obstétricales sont plutôt de type vasculaire, avec un versant maternel (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie) et un versant fœtal : (retard de croissance intra-utérin, mort fœtale *in*

utero, prématurité). Une étude rétrospective américaine menée par Villers *et al* (38) à partir d'un fichier de données national a recensé 17 952 grossesses de patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur et a comparé leurs taux de complications obstétricales à un groupe contrôle sain. L'augmentation des complications obstétricales spécifiques est modérée : HTA gravidique et pré-éclampsie OR 1,2 (IC95 1,1-1,3) – éclampsie OR 3,2 (IC95 1,8-6,0) – retard de croissance intra-utérin OR 2,2 (IC95 1,8-2,6) – menace d'accouchement prématuré OR 1,4 (IC95 1,3-1,6). Il n'y a pas d'augmentation significative du risque de mort fœtale *in utero*. L'augmentation des complications thromboemboliques est plus marquée : thrombose veineuse profonde OR 2,5 (IC95 1,5-4,1) – accident vasculaire cérébral OR 4,9 (IC95 2,2-10,9). A noter l'absence de significativité en ce qui concerne le risque d'embolie pulmonaire.

8 Comment prendre en charge une patiente drépanocytaire pendant la grossesse ?

L'HAS recommande que le suivi de la grossesse des patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur soit coordonné par un médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. L'accouchement doit avoir lieu dans un centre hospitalier comprenant une équipe de gynécologues-obstétriciens et anesthésistes formés à la pathologie drépanocytaire et un service de réanimation adulte. Une collaboration étroite avec un centre de transfusion sanguine est indispensable (36).

Un éventuel traitement de fond par hydroxycarbamide (Hydrea®) doit être arrêté avant le début de la grossesse du fait de son risque tératogène théorique. Une supplémentation systématique par acide folique 5mg est recommandée. A l'inverse, il ne faut pas supplémenter systématiquement en fer sans avoir prouvé la carence martiale car ces patientes transfusées chroniques sont plutôt à risque de surcharge en fer. Il faut également vérifier que la vaccination anti-pneumococcique est à jour (théoriquement réalisable pendant la grossesse). Les règles hygiéno-diététiques doivent être expliquées à la patiente : hydratation orale de 2 à 3 L par jour, éviter l'exposition au froid, les efforts physiques intenses, les postures prolongées.

Dans l'idéal, le bilan des complications chroniques doit être réalisé en début de grossesse : NFS, réticulocytes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, LDH, bilan martial, protéinurie et fonction rénale, échographie abdominale, ECG, échographie cardiaque, consultation ophtalmologique avec fond d'œil – à adapter selon la symptomatologie (EFR si dyspnée, par exemple). L'HAS recommande également la réalisation d'une échographie cardiaque maternelle au troisième trimestre +/- nouvelles EFR si les EFR de référence étaient anormales. La carte de groupe doit

être à jour et comprendre un phénotype étendu (ces patientes devant être transfusées avec des culots globulaires compatibilisés en phénotype étendu), ainsi qu'une recherche d'agglutinines irrégulières. Malgré l'augmentation du risque thrombogène, il n'y a pas lieu de prescrire une thromboprophylaxie préventive en l'absence d'autres facteurs favorisants (29, 30).

L'évaluation du risque de transmission du syndrome drépanocytaire majeur doit être systématiquement proposée aux couples en début de grossesse (cf 6. Faut il proposer un diagnostic prénatal pour la drépanocytose ?).

L'HAS, de même que de nombreux auteurs, recommandent une surveillance rapprochée et alternée entre l'obstétricien et le médecin spécialisé dans la prise en charge de la drépanocytose. Le rythme de surveillance conseillé est toutes les deux à quatre semaines, puis intensifié à partir de 36-38 SA avec un rythme hebdomadaire (10, 29). L'échographie morphologique fœtale du deuxième trimestre doit comporter une étude des Dopplers utérins, afin d'identifier les patientes à risque de retard de croissance intra-utérin. La surveillance échographique des biométries fœtales doit être mensuelle (10, 29, 36). Comparée à la faible augmentation des complications obstétricales et au faible niveau de preuve de ces recommandations (consensus professionnels), cette surveillance intensive nous apparaît exagérée en dehors de l'apparition de complications obstétricales au cours du suivi.

Les échanges transfusionnels représentent un élément clé de la prévention et du traitement des complications chez les patientes drépanocytaires pendant la grossesse. Selon les équipes, soit un programme transfusionnel est systématiquement instauré à partir de 22SA, soit il est mis en route dans des indications particulières (10):

- Poursuite d'un programme transfusionnel débuté avant la grossesse,
- Anémie inférieure à 8g/dL d'hémoglobine,
- Antécédents de syndrome thoracique aigu,
- Atteinte organique préexistante : cardiaque, rénale, hypertension artérielle pulmonaire, ...
- Antécédents de complications obstétricales (RCIU, pré-éclampsie, mort fœtale *in utero*),
- Survenue au cours de la grossesse d'une crise vaso-occlusive ou d'un syndrome thoracique aigu,
- Systématiquement juste avant l'accouchement, sauf si la patiente est peu anémique et asymptomatique depuis plusieurs années.

Les objectifs transfusionnels à obtenir sont (36):

- une hémoglobine comprise entre 9 et 11g/dL (dans tous les cas, ne pas dépasser 12g/dL car il existe un risque d'aggravation clinique liée à l'hyperviscosité, surtout pour les patientes SC),
- une HbS inférieure à 50% (pour les patientes SS ou S β thal) ou une HbA supérieure à 30% (pour les patientes SC).

Le principal risque de ces transfusions itératives est l'allo-immunisation. Il peut être réduit par la transfusion de culots globulaires compatibilisés en phénotype étendu. L'autre risque à prendre en compte est la surcharge en fer, voire l'hémochromatose, comme tous patients polytransfusés.

CHECK LIST SDM ET GROSSESSE

- STATUT DE L'HÉMOGLOBINE DU CONJOINT ± CONSEIL GÉNÉTIQUE
- ARRÊT DES MÉDICAMENTS CONTRE-INDIQUÉS PENDANT LA GROSSESSE : HYDROXYCARBAMIDE, AINS
- VACCINATION ANTI-PNEUMOCOCCIQUE À JOUR
- BILAN RÉCENT DES COMPLICATIONS CHRONIQUES
- CARTE DE GROUPE AVEC PHÉNOTYPE ÉTENDU À JOUR
- RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES – PRÉVENTION DE LA CVO
- SUPPLÉMENTATION EN ACIDE FOLIQUE 5 MG/JOUR
- RYTHME DE SURVEILLANCE HÉMATO / OBSTÉTRICAL
- CONDUITE À TENIR VIS À VIS D'ÉVENTUELS ÉCHANGES TRANSFUSIONNELS PROPHYLACTIQUES

9 Prise en charge des complications aiguës pendant la grossesse.

La survenue d'une crise vaso-occlusive pendant la grossesse nécessite obligatoirement une hospitalisation (10). La recherche d'un facteur déclenchant doit être systématique, notamment la recherche d'un point d'appel infectieux. La prise en charge de la douleur doit être rapide et efficace, nécessitant dans la plupart des cas le recours à des antalgiques de palier 3 (morphino-mimétiques). Des mesures adjuvantes sont nécessaires : repos, réchauffement, réhydratation, alcalinisation, anticoagulation préventive si alitement permanent, oxygénothérapie pour maintenir une saturation en oxygène supérieure à 97%. Les crises vaso-occlusives ne nécessitent pas systématiquement de transfusions ou d'échanges transfusionnels. Leur recours est justifié en cas d'anémie mal tolérée ou d'absence d'amélioration de la crise malgré un traitement bien conduit (10, 29, 30). La surveillance doit être rigoureuse car l'évolution vers un syndrome thoracique aigu n'est pas rare, pouvant mettre en jeu le pronostic vital de ces patientes.

Le syndrome thoracique aigu – de par sa gravité – nécessite un diagnostic et une prise en charge précoce. Le transfert vers une unité de soins intensifs doit être envisagé. Les recommandations concernant le traitement de la douleur, ainsi que les mesures adjuvantes, sont identiques à celles de la crise vaso-occlusive. Le recours à des échanges transfusionnels (ou transfusions simples si le taux d'hémoglobine est bas) est systématiquement recommandé pendant la grossesse et le post-partum. L'oxygénothérapie et la kinésithérapie respiratoire font partie intégrante du traitement. Une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline ou ceftriaxone doit être instaurée en cas de fièvre associée. Il faut savoir évoquer et rechercher le diagnostic différentiel

du syndrome thoracique aigu, à savoir l'embolie pulmonaire dont la fréquence est également majorée pendant la grossesse (10, 29, 36).

Tout épisode infectieux prédispose les patientes aux complications vaso-occlusives. Toute fièvre doit être considérée comme une infection bactérienne à germes encapsulés (pneumocoque, *hæmophilus influenzae*) et nécessite une hospitalisation ainsi qu'une antibiothérapie probabiliste antipneumococcique (amoxicilline ou ceftriaxone) jusqu'aux résultats bactériologiques. Les infections urinaires sont particulièrement fréquentes chez ces patientes. Devant un tableau de douleurs abdominales fébriles, il faut penser à une cholécystite aiguë ou à une angiocholite – l'hémolyse chronique rendant très fréquentes les lithiases biliaires (36).

10 Problèmes posés par les patientes présentant un phénotype érythrocytaire rare et les patientes allo-immunisées.

Le phénotypage standard d'une carte de groupe sanguin comporte : le groupage ABO, le phénotype rhésus RH : RH1(D), RH2(C), RH3(E), RH4(c), RH5(e) et le phénotype KELL1(K). Le phénotypage étendu correspond à la détermination de KELL2(k), du système DUFFY (FY:1,2 ou Fya,b), du phénotype KIDD (JK:1,2 ou Jka,b) et du phénotype MNS (MNS:1,2 ou S,s) (46).

En France, la rareté d'un phénotype érythrocytaire caractérisé par l'absence d'expression d'un antigène érythrocytaire de fréquence élevée est définie par une prévalence inférieure à 4/1000 (soit 1/250) (47). La notion de phénotype érythrocytaire rare doit être modulée en fonction de l'origine ethnique des individus. En effet, la prévalence peut varier considérablement d'une population à l'autre : par exemple, le phénotype FY: -1,-2, exceptionnel chez les caucasiens, est très fréquent au sein des populations d'origine afro-antillaise (prévalence supérieure à 70%). Au vu de leurs origines ethniques, les patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur présentent plus fréquemment des phénotypes dit « rares » en France, rendant difficile – dans ces cas là – les transfusions itératives du fait de la faible disponibilité des concentrés de globules rouges des phénotypes rares.

Les patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur doivent toujours être transfusées selon leur phénotype étendu, pour éviter l'apparition d'allo-anticorps irréguliers complexes (anti-FY, anti-JK, anti-MNS...) compliquant la recherche de culots globulaires compatibles ultérieurs. Lorsque ces patientes présentent un phénotype érythrocytaire rare, leur prise en charge transfusionnelle doit être discutée au cas par cas car cette situation présente un risque de « blocage transfusionnel »

par absence de culots globulaires compatibles disponibles, d'autant plus lorsqu'elles présentent une allo-immunisation de systèmes de groupes courants (47).

11 Comment prendre en charge une patiente drépanocytaire à l'accouchement ?

L'accouchement est une situation à haut risque de décompensation vaso-occlusive pour les patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur. L'accouchement doit avoir lieu dans un hôpital disposant d'une équipe formée à la pathologie drépanocytaire et d'une réanimation adulte (36).

Il n'y a pas d'études bien menées dans la littérature étudiant le terme idéal d'accouchement pour ces patientes. Néanmoins, les études observationnelles ont montré une augmentation des complications vaso-occlusives et obstétricales sur la fin de la grossesse, et il est donc licite de proposer un accouchement vers 38-40SA (29, 48).

L'anesthésie loco-régionale précoce est recommandée chez ces patientes permettant une prise en charge optimale de la douleur et une vasodilatation pulmonaire (prévention du STA). Les mesures adjuvantes suivantes doivent être associées : réchauffement, bonne hydratation (per os ou intra-veineuse si nécessaire), oxygénation, éviter les postures prolongées (10, 29, 48, 49). L'accouchement par voie basse doit être privilégié – la césarienne majorant le risque de crise vaso-occlusive en post-partum. Dans l'étude de Camous *et al* (49), 42% des patientes ayant eu une césarienne ont présenté une CVO dans le post-partum contre seulement 10% en cas de voie basse ($p=0,01$). Il n'y a pas de preuves concernant l'intérêt d'une antibiothérapie prophylactique systématique pendant le travail, et celle-ci doit être instaurée selon les indications obstétricales habituelles (29). L'anesthésie générale majore considérablement le risque de crise vaso-occlusive en post-partum : OR 16,0 (IC95 1,6-165,6) (49) et doit être évitée autant que possible.

12 Dépistage néonatal : justification, réalisation, statistiques.

Le dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose est motivé par plusieurs arguments : il s'agit d'une maladie grave touchant une population ciblée, dont le diagnostic biologique est simple. De plus son diagnostic précoce et la mise en place de mesures prophylactiques (antibiothérapie prophylactique et vaccination anti-pneumococcique) permettent une réduction de la morbi-mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (50). La justification du dépistage néonatal réside donc dans l'intérêt de la mise en œuvre de ces mesures prophylactiques au plus tôt après la naissance avant l'apparition des premiers signes de la maladie (51, 52).

Le programme national de dépistage ciblé de la drépanocytose a été mis en place depuis 1995 par l'Association Française de Dépistage et de Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). Il est réalisé chez les nouveaux-nés à risque – c'est-à-dire lorsque les deux parents sont originaires d'un pays où la prévalence de la drépanocytose est forte, lorsque la mère est à risque et le père inconnu ou lorsque l'un des deux parents a des antécédents familiaux d'hémoglobinopathies – en même temps que le dépistage de la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose. Quatre laboratoires participent à ce dépistage en France Métropolitaine, deux en Ile-de-France, un à Marseille et un à Lille. Les techniques utilisées pour le dépistage sont l'isoélectrofocalisation, puis l'électrophorèse en gel d'agar à pH acide ou la chromatographie liquide à haute performance pour confirmation (3). Tout nouveau-né dépisté doit bénéficier d'une consultation de confirmation du diagnostic avec réalisation d'une étude de l'hémoglobine chez lui, ainsi que chez ses parents (3, 53).

Cette technique dépiste également les hétérozygotes AS, qui n'ont aucun bénéfice direct à être dépistés puisqu'ils ne sont pas malades. Cependant, il est légitime que ces familles soient informées du résultat (courrier de signalement avec feuillet explicatif) car il peut avoir des implications futures : l'étude de l'hémoglobine des parents est alors proposée chez les couples qui souhaitent une future grossesse, afin de réaliser un conseil génétique si besoin – de même dans l'avenir lorsque ce nouveau-né aura un projet familial (51).

Le dépistage néonatal de la drépanocytose concerne actuellement plus d'un quart des nouveaux-nés sur le territoire national et la moitié en région parisienne (52). Depuis l'instauration du dépistage en 1995, les données de l'AFDPHE recensent 5065 nouveaux-nés atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur dépisté (soit 1/685 enfants testés) jusqu'à fin 2010. La prévalence dépend des régions : 1/520 en Ile-de-France contre 1/920 dans le Nord-Pas-de-Calais (données de 2008 de l'AFDPHE). En moyenne, 350 nouveaux-nés sont dépistés chaque année en France dont 8 dans le Nord-Pas-de-Calais.

B. Prise en charge et description des complications de la grossesse dans une série de 20 patientes ayant mené 28 grossesses en maternité universitaire

1 Introduction

L'association d'une grossesse et d'un syndrome drépanocytaire majeur est une situation potentiellement très à risque mais mal connue dans les pays européens. Pourtant, l'immigration de patientes issues de pays où la prévalence de la drépanocytose est forte ont fait, depuis quelques années, de la drépanocytose la première maladie génétique en France (1). En Europe, la mortalité des femmes enceintes porteuses de syndrome drépanocytaire majeur serait d'environ 1/100, soit un risque cent fois supérieur à ce qu'il est chez les femmes non drépanocytaires.

La survenue d'une grossesse chez une patiente drépanocytaire majeur est une situation peu fréquente dans le Nord Pas de Calais comparée à d'autres régions (Ile de France, par exemple) (1). Afin d'éclairer nos connaissances sur les complications spécifiques des grossesses survenant chez des patientes porteuses de syndrome drépanocytaire majeur (SDM), nous avons mené une étude descriptive des complications du syndrome drépanocytaire majeur à partir d'une série hospitalière continue de patientes. En particulier, nous avons voulu recenser les complications les plus fréquentes et les plus graves, ainsi que l'impact des transfusions prophylactiques sur les issues de ces grossesses.

2 Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans les deux maternités universitaires de la région Nord Pas de Calais entre 1996 et 2011. Les patientes étaient éligibles pour l'étude si elles étaient porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur et qu'elles avaient accouché dans l'une de ces deux maternités.

L'inclusion des patients a été réalisée de manière différente selon la maternité. Dans la maternité A, la liste des patientes drépanocytaires ayant accouché pendant la période d'étude a été obtenue par recherche des codes de pathologies de grossesse « Hémoglobinopathies » et de l'item D57 de la classification des diagnostics médicaux (CIM-10) : « Affections à hématies falciformes (drépanocytaires) ». Nous avons retrouvé 333 patientes correspondant à ces critères, dont la majeure partie était porteuse d'un simple « trait drépanocytaire » (drépanocytose hétérozygote AS). Cette liste a été croisée avec celle du laboratoire d'analyses biomédicales du CHRU de Lille (secteur des pathologies de l'hémoglobine) regroupant les résultats d'étude de l'hémoglobine par HPLC des patients présentant un syndrome drépanocytaire majeur. Nous avons ainsi retrouvé 10 patientes atteintes de SDM ayant mené 15 grossesses dans cette maternité pendant la période.

Pour les patientes ayant accouché à la maternité B, nous avons croisé la liste des patientes issues du codage des pathologies de grossesse « Hémoglobinopathies » et la liste des patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur tenue par le service d'hématologie. Nous avons retrouvé 10 patientes atteintes de SDM ayant mené 13 grossesses pendant la même période.

Les données obstétricales, hématologiques et transfusionnelles de toutes les patientes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et saisies à l'aide du logiciel Excel. L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel Epi-Info 6.4 (Epi-Info, Atlanta, USA). En raison de faiblesse des effectifs, les comparaisons de pourcentages ont été effectuées à l'aide du test exact de Fisher, et celle de moyennes a été réalisée à l'aide du test non paramétrique de Kruskal et Wallis. Pour nos résultats, les moyennes sont données avec l'écart-type, les pourcentages figurent entre parenthèses. Une valeur de p inférieure ou égale à 0,05 a été considérée comme significative. Lorsque la p value était inférieure ou égale à 0,10 une tendance à la significativité a été retenue (intervalle de confiance (IC) à 95%).

3 Résultats

Pendant la période d'étude 1996-2011, 96 038 patientes ont accouché dans les deux maternités universitaires du Nord Pas de Calais. Parmi ces patientes, nous avons retrouvé 28 grossesses menées par 20 patientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur (soit 0,3 pour 1000 accouchements).

L'âge moyen des patientes était de 29 ans (Tableau 1). Plus de la moitié d'entre elles étaient nullipares. 16,7% des patientes multipares avaient déjà accouché prématurément. Toutes les grossesses étaient des grossesses mono-fœtales.

Les différents types de syndrome drépanocytaire majeur étaient représentés pour la moitié par des patientes homozygotes SS (46,4%), et pour l'autre moitié par des patientes hétérozygotes composites (28,6% de SC et 25,0% de S β thal). Un tiers des grossesses (32,1%) se sont déroulées chez des patientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur dit « grave » selon les critères définis par Miller (54) (plus de trois crises vaso-occlusives hospitalisées par an, syndrome thoracique aigu à répétition, antécédent d'accident vasculaire cérébral). Par ailleurs, trois patientes (10,7%) étaient traitées par Hydrea® avant la grossesse, dont une pour laquelle le traitement a été poursuivi en début de grossesse (grossesse méconnue) sans retentissement fœtal. Dans environ un tiers des cas (32,1%), la grossesse est survenue chez des patientes sans suivi hématologique régulier. A noter qu'un syndrome drépanocytaire majeur (S β thal) a été découvert pendant la grossesse à l'occasion du bilan étiologique d'une anémie. Trois quarts des patientes étaient à jour de leur vaccination contre le pneumocoque.

Le statut génétique du père vis à vis de la drépanocytose était connu avant la grossesse dans 42,9% des cas, pendant la grossesse dans 39,3% des cas et inconnu dans 17,8% des cas. Quatre couples à risque de transmission d'un syndrome drépanocytaire majeur ou d'une thalassémie majeure ont été identifiés. Ils ont tous bénéficié d'un conseil génétique – réalisés dans trois cas par un hématologue spécialisé dans la drépanocytose et dans un cas conjointement par un généticien et un hématologue spécialisé dans la drépanocytose. Après le conseil génétique, le diagnostic prénatal a été refusé dans les quatre cas.

Les antécédents drépanocytaires notables chez ces patientes étaient pour 39,3% une rétinopathie drépanocytaire (soit 50% des SC, 46,1% des SS et 14,3% des S β thal) et 7,1% d'antécédent d'ostéonécrose de la tête fémorale. Plus de la moitié des grossesses sont survenues chez des patientes qui avaient des antécédents transfusionnels, une seule présentait une allo-immunisation antérieure à la grossesse. Plus d'un tiers des patientes multipares avaient déjà présenté au moins une crise vaso-occlusive lors d'une précédente grossesse.

Au total, 78,6% des grossesses ont nécessité une thérapeutique transfusionnelle (prophylactique et/ou curative) (Tableau 2). Plus de deux tiers d'entre elles (67,9%) ont bénéficié d'échanges transfusionnels prophylactiques (84,6% des patientes SS, 37,5% des patientes SC et 71,4% des patientes S β thal – données non montrées). Tous ces échanges ont été réalisés avec des culots globulaires compatibilisés en phénotype « étendu ». En moyenne, 4,8 séances ont été réalisées au cours de chaque grossesse, nécessitant 8,9 culots globulaires. Le taux moyen d'hémoglobine pré-transfusionnelle était de 9,5 g/dL chez ces patientes. Environ la moitié des patientes (46,4%) a nécessité des transfusions à visée curative. Dans cette situation,

1,3 séances ont été réalisées en moyenne, nécessitant 4,1 culots globulaires. Le taux d'hémoglobine moyen pré-transfusionnel était plus bas qu'en cas de transfusions prophylactiques (8,4 g/dL).

Les complications vaso-occlusives ont été fréquentes dans notre série : 60,7% des grossesses ont été marquées par au moins une crise vaso-occlusive et 7,1% ont présenté un syndrome thoracique aigu. Deux patientes (7,1%) ont présenté une allo-immunisation en cours de grossesse lors d'échanges transfusionnels prophylactiques malgré l'utilisation de culots globulaires compatibilisés en phénotype étendu, aboutissant dans les deux cas à une situation d'impasse transfusionnelle nécessitant un accouchement en urgence (à 25 et 37SA). Les infections urinaires ont été particulièrement fréquentes chez ces patientes : 42,9% d'infections urinaires basses et 7,1% d'infections urinaires hautes. Nous avons également constaté 10,7% d'infections autres (bronchite, ORL...). Notre étude a retrouvé un taux faible de pré-éclampsie (3,6%), ainsi que de thrombose veineuse profonde (3,6%). Aucune embolie pulmonaire n'a été constatée.

Un déclenchement a été indiqué pour 35,7% des grossesses et une césarienne avant travail pour 46,4% d'entre elles (Tableau 3). Seules 17,9% des grossesses ont eu un travail spontané. Le taux de césarienne était relativement important dans notre étude puisqu'il atteignait 64,3%. Dans plus de la moitié des cas, le recours à une césarienne avant travail a été motivé par un syndrome drépanocytaire majeur compliqué (53,8%) : impasse transfusionnelle (23,1%), vasculopathie à type d'AVC ou sténose carotidienne (15,4%), rétinopathie proliférante évolutive (7,7%) et risque d'apparition d'une crise vaso-occlusive trop important (7,7%). Une hémorragie de la délivrance a été constatée dans 21,4% des cas. Chez les patientes ayant bénéficié

d'échanges prophylactiques, le délai entre le dernier échange et l'accouchement était en moyenne de 5,4 j. Toutes les patientes ont bénéficié d'un mode d'anesthésie pour l'accouchement : 57,1% d'anesthésie péridurale, 32,1% de rachianesthésie et 10,8% d'anesthésie générale (données non montrées).

L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 37,4 SA pour un poids de naissance moyen de 2780 g (34^e percentile en moyenne). Cinq patientes avaient accouché prématurément avant 37 SA (17,9%) et deux patientes avant 32 SA (7,1%). Le taux de retard de croissance intra-utérin inférieur au 10^e percentile était plus élevé que le taux théorique de 10 % (21,4%, $p < 0.05$) mais aucun retard de croissance sévère (inférieur au 3^e percentile) n'a été noté. Aucune mort in utero n'a également été constatée.

Concernant l'état néonatal, il était satisfaisant. Seuls 7,1% des nouveaux-nés ont eu un pH artériel néonatal inférieur à 7,15 et 10,7 % des nouveau-nés ont été transféré en unité de soins intensifs. Aucun décès périnatal n'a été à déplorer.

Dans notre étude, le post-partum précoce s'est avéré être une situation à risque majeur d'évènement vaso-occlusif (notamment pour la survenue d'un syndrome thoracique aigu) : 17,9% des patientes ont présenté un syndrome thoracique aigu et 25% une crise vaso-occlusive pendant l'hospitalisation en maternité. Un transfert en unité de soins intensifs a été nécessaire pour 10,7% des patientes. Une thérapeutique transfusionnelle a été nécessaire pour 28,6% des patientes : dans 75% des cas en raison d'une crise vaso-occlusive et dans 25% des cas en raison d'une anémie aiguë (contexte d'hémorragie de la délivrance). Le taux d'hémoglobine moyen pre-transfusionnel était bas : 6,9 g/dL et le nombre de culots globulaires

nécessaires de 5,9. Par ailleurs, 10,7% des patientes ont présenté une fièvre supérieure ou égal à 38,5°C et ont toutes bénéficié d'un bilan infectieux et d'une antibiothérapie probabiliste ciblant le pneumocoque.

Nous avons ensuite comparé l'incidence des échanges prophylactiques sur les complications de la grossesse des patientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur (Tableau 4). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur l'apparition de CVO et/ou STA selon que l'on ait réalisé ou non des échanges prophylactiques. Cependant nous avons constaté une tendance à la significativité sur le pourcentage de patientes ayant présenté au moins une CVO après le début des échanges prophylactiques en comparaison aux patientes qui n'ont pas bénéficié d'échanges (21,1% vs 55,6% respectivement, $p=0,10$). Cette tendance ne s'est pas vérifiée en ce qui concerne le STA pendant la grossesse. L'existence d'échanges transfusionnels prophylactiques n'a pas non plus montré de bénéfices significatifs sur le pourcentage de retard de croissance intra-utérin ($p=0,94$), sur le poids de naissance ($p=0,55$), sur le pourcentage d'accouchements prématurés ou encore sur le terme d'accouchement (p respectivement à 0,29 et 0,38). Par contre, cette stratégie prophylactique a montré une tendance à la significativité par rapport à l'apparition de crise vaso-occlusive et/ou de syndrome thoracique aigu dans le post-partum ($p=0,07$). Pourtant, nous n'avons pas noté de différence significative en terme de nombre de patientes transfusées en post-partum, ni en terme de nombre de culots globulaires utilisés, selon qu'elles aient ou non bénéficié d'échanges prophylactiques (p respectivement à 0,37 et 0,14).

4 Discussion

Notre étude chez 20 femmes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur a permis de mettre en avant la prépondérance des complications spécifiques de la drépanocytose - crises vaso-occlusives, syndrome thoracique aigu, susceptibilité aux infections - par rapport aux complications obstétricales - pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin. Nous avons également montré que le post-partum précoce était une situation particulièrement à risque en terme d'évènements vaso-occlusifs. Dans notre étude, la réalisation d'échanges prophylactiques a montré une tendance à la significativité en terme de diminution du nombre d'évènements vaso-occlusifs pendant la grossesse et le post-partum.

Notre étude comprend les limites de toute étude descriptive et rétrospective. L'absence de groupe témoin et l'effectif faible ont limité la possibilité de mettre en évidence des liaisons statistiques significatives. Il a été cependant possible de mettre en évidence une tendance significative à observer moins de complications vaso-occlusives en cas de transfusions prophylactiques au cours de la grossesse. L'existence de biais est possible, car ces échanges prophylactiques ont été décidés pour les patientes les plus à risque de complications. Ce type de biais aurait cependant dû réduire le contraste entre les patientes transfusées de manière prophylactique et les autres, ce qui n'a pas été complètement le cas. Enfin, la prise en compte de plusieurs accouchements pour une même patiente à 8 reprises dans notre série nous a amené à sur-représenter ces patientes et constitue un biais évident.

Comparaison du taux de complications obstétricales dans la littérature.

La rareté des pré-éclampsies de notre série est en accord avec les données rassurantes de la littérature. Dans une étude menée par Villers *et al* (38) portant sur 17 952 grossesses sur l'ensemble des États-Unis, le risque d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie était très faiblement augmenté en cas de SDM (OR 1,2 ; IC95 1,1-1,3). En ce qui concerne le risque d'hypotrophie fœtale, nos données sont également concordantes puisque l'étude de Villers *et al* (38) montrait un risque doublé par rapport à la population générale (OR 2,2 ; IC95 1,8-2,6), ce qui est à mettre en relation avec le taux de 20 % d'hypotrophies inférieures ou égales au 10^e percentile dans notre série. Les recommandations actuelles insistent sur la nécessité du dépistage précoce des retards de croissance intra-utérin par la réalisation de Dopplers utérins et d'échographies mensuelles, qui nous semblent justifiés au regard de l'augmentation de ce risque chez les patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur. Par contre, l'instauration d'un suivi hebdomadaire systématique en fin de grossesse - lorsque qu'il n'existe pas de complications obstétricales - ne nous apparaît pas nécessaire au vu de la faible augmentation du risque de pré-éclampsie.

Pour ce qui concerne le taux d'accouchement prématuré, nous avons constaté un taux de prématurité élevé à 17 % dans notre série, c'est-à-dire deux fois supérieur à celui qui a été observé en France pendant la période d'étude, estimé à 7 % (enquête périnatale 2003). Cette augmentation de la prématurité est retrouvée par la plupart des auteurs, estimée entre 15,8 et 44,2% selon les études (40, 42, 55). Elle est principalement le fait d'une augmentation de la prématurité induite, l'augmentation du risque de mise en travail spontanée avant 37 SA étant faible (OR 1,4 ; IC95 1,3-1,6)

(38). Cette augmentation de la prématurité induite est également retrouvée dans notre étude, où une seule des cinq patientes ayant accouché avant 37SA a présenté une mise en travail spontané.

Le taux de césarienne est relativement élevé dans notre étude (64%), comparé à d'autres études récentes : 17% en Jamaïque (42), 30-39% en Grande Bretagne (44, 56, 57). Le taux élevé de césariennes de notre étude peut être rapproché du fait que la moitié des patientes ont bénéficié d'une césarienne avant travail dont près de 40% en raison de l'existence d'une césarienne antérieure (données non montrées), ainsi qu'au taux important de déclenchement (35%) pourvoyeur d'un plus fort risque de césarienne qu'en cas de travail spontané.

Le syndrome drépanocytaire majeur SC : forme clinique modérée ?

Alors qu'en dehors de la grossesse les patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur de type SC présentent moins de complications vaso-occlusives que les patientes homozygotes SS (11), notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le taux de complications vaso-occlusives entre les patientes SS et SC pendant la grossesse (57,9% et 50,0% respectivement, NS – données non montrées). Ces données sont également en accord avec celles de la littérature, où le taux de complications de ce type rejoint celui des patientes SS pendant la grossesse (SS 42% vs SC 36%, NS) (55, 58).

Plusieurs études ont montré que les patientes hétérozygotes SC présentent moins de complications obstétricales (retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie) que

les patientes homozygotes SS (55, 58). La faiblesse des effectifs de notre étude et le faible taux de retard de croissance intra-utérin retrouvé ne nous ont pas permis de confirmer cette tendance (poids de naissance SS $2725 \pm 620\text{g}$ vs SC $2965 \pm 830\text{g}$, NS – données non montrées). Nous n'avons pas comparé notre série à un groupe contrôle mais la littérature concernant les patientes SC ne retrouve pas d'excès de risque de retard de croissance intra-utérin, de pré-éclampsie ou encore d'accouchement prématuré par rapport à un groupe contrôle sain (AA) (55).

Les échanges transfusionnels prophylactiques : une prise en charge controversée.

Les études concernant l'intérêt des échanges prophylactiques systématiques pendant la grossesse sont peu nombreuses et contradictoires, les effectifs étant faibles et leur puissance statistique insuffisante. Les études les plus anciennes semblaient montrer un bénéfice à réaliser des échanges transfusionnels prophylactiques systématiques (59-62). Trois études attirent l'attention (32, 45, 55): effectifs plus importants, randomisation pour l'une d'entre elles – elles montrent toutes une diminution du taux de crises vaso-occlusives lorsque des échanges prophylactiques sont réalisés, mais pas d'influence en terme d'issues maternelles et foetales (complications obstétricales, terme et poids de naissance, mortalité périnatale). L'étude de Koshy *et al* (32) porte sur 62 cas de syndrome drépanocytaire majeur homozygote SS dont la moitié a bénéficié d'échanges transfusionnels prophylactiques et l'autre moitié non (sélection randomisée). Cette étude a montré une différence significative en terme de crises vaso-occlusives entre les deux groupes (14% dans le groupe transfusions prophylactiques vs 50% dans l'autre

groupe, $p < 0,01$). A noter que 44% des patientes dans le groupe sans échanges transfusionnels prophylactiques ont été transfusées pour des évènements aigus. Aucune autre différence significative n'a été mise en évidence concernant les autres complications potentielles de ces grossesses (anémie aigüe, syndrome thoracique aigu, infection urinaire, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, prématurité, mort fœtale in utero, mortalité périnatale). Notre étude est en accord avec la diminution du taux de crises vaso-occlusives en cas d'échanges transfusionnels prophylactiques – l'absence d'impact sur les complications obstétricales nous apparait à pondérer par le fait que ces complications sont peu majorées et peu sévères chez les patientes porteuses d'un SDM, le pronostic de leur grossesse étant surtout lié aux complications spécifiques de la drépanocytose.

Koshy a conclu - au vu des résultats de son étude, du coût des échanges prophylactiques et du risque d'allo-immunisation - que l'omission d'échanges prophylactiques chez ses patientes n'était pas préjudiciable pour les patientes atteintes de SDM. Dans notre étude, plus de la moitié des patientes bénéficiant d'échanges prophylactiques ont néanmoins nécessité des transfusions supplémentaires à visée curative. Dans l'autre groupe de patientes (transfusions curatives uniquement), seul un tiers des patientes a nécessité des thérapeutiques transfusionnelles (NS, données non montrées). Le groupe ayant bénéficié d'échanges prophylactiques a donc nécessité plus de culots globulaires que l'autre groupe, cette différence majorant implicitement le risque d'allo-immunisation pendant la grossesse. Le principal risque des échanges transfusionnels est effectivement l'apparition d'une allo-immunisation maternelle. Des études anciennes estiment entre 23 et 29% le risque d'allo-immunisation lors de la réalisation d'échanges transfusionnels prophylactiques (32, 63). Les recommandations actuelles de

transfuser les patientes drépanocytaires avec du sang phénotypé étendu ont permis de diminuer ce risque à des taux comparables à ceux de notre étude, entre 5 et 7% (55).

Une revue de la littérature de la Cochrane réalisée en 2006 (64) montre que les données en faveur des échanges transfusionnels systématiques sont insuffisantes pour conclure à leur intérêt pendant la grossesse. La tendance actuelle (10), comme c'est le cas dans notre étude, est de débiter un programme d'échanges transfusionnels prophylactiques dans certaines indications uniquement : en cas d'antécédents de complications sévères (drépanocytaires et/ou obstétricales), de programme transfusionnel au long cours antérieur à la grossesse ou d'apparition de complications pendant la grossesse (CVO, STA, anémie aigue sévère).

Une des explications avancées concernant l'absence d'effet des échanges transfusionnels sur le taux de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin est que les échanges transfusionnels sont débutés à partir du deuxième trimestre de grossesse : à ce stade, les anomalies de la placentation décrites dans le syndrome drépanocytaire majeur (augmentation des résistances des vaisseaux utéro-placentaires) à l'origine de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin sont déjà constitués (cf A. 4. Physiopathologie du syndrome drépanocytaire majeur pendant la grossesse) (39, 65). Aucune étude n'a pour l'instant étudié l'impact sur les complications obstétricales d'échanges prophylactiques débutés au premier trimestre de grossesse chez des patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur.

Le post-partum : une situation à haut risque.

Notre étude a mis en évidence un taux élevé de complications vaso-occlusives dans le post-partum précoce (25% de CVO et 20% de STA). Les études s'intéressant spécifiquement au post-partum des patientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur sont peu nombreuses mais elles mettent en évidence, tout comme notre étude, que le post-partum précoce est une période à haut risque de décompensation d'une crise vaso-occlusive et/ou d'un syndrome thoracique aigu. Elles recensent entre 8 et 29% de complications vaso-occlusives pendant le post-partum de ces patientes (40, 45, 49). Camous *et al* (49), dans une étude rétrospective portant sur 55 patientes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur, a retrouvé un temps médian entre l'accouchement et l'apparition de la crise vaso-occlusive d'en moyenne 1 jour (1,0-2,0). Même en cas de grossesse exempte de complications, le post-partum peut se révéler à risque : un tiers des patientes présentant une crise dans le post-partum n'en avait pourtant pas présenté pendant la grossesse ($p=0,08$) (49). L'accouchement par césarienne est un facteur de risque supplémentaire de crise vaso-occlusive dans le post-partum (42% des patientes ayant bénéficié d'une césarienne dans l'étude de Camous *et al*) (49). Notre étude a montré une tendance significative concernant la réduction des complications vaso-occlusives du post-partum lorsque des échanges prophylactiques étaient réalisés pendant la grossesse. Nous n'avons pas retrouvé d'études récentes dans la littérature s'intéressant à ces données.

5 Conclusion

La grossesse chez les patientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur est une situation à risque, nécessitant une surveillance pluridisciplinaire. Les complications vaso-occlusives sont nettement augmentées pendant la grossesse et le post-partum, y compris pour les hétérozygotes composites SC qui présentent pourtant en dehors de la grossesse des tableaux cliniques plus modérés voire sont asymptomatiques. A l'inverse, les complications obstétricales (retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie) sont peu majorées et les issues de grossesse (terme et poids de naissance, mortalité périnatale) sont acceptables.

La morbi-mortalité maternelle est donc intimement lié à l'occurrence de complications vaso-occlusives pendant la grossesse. La stratégie thérapeutique des échanges transfusionnels prophylactiques ayant fait ses preuves en terme de réduction du taux des crises vaso-occlusives pendant la grossesse nous semble apporter un réel bénéfice pour la prise en charge de ces patientes. Le post-partum précoce doit être également considéré comme une période à haut risque de complications vaso-occlusives (CVO et STA), l'accouchement étant un événement à fort potentiel de falciformation. La pratique des échanges prophylactiques semble, dans notre étude, permettre de limiter également ces complications dans le post-partum.

La généralisation des indications d'échanges transfusionnels prophylactiques à toutes les patientes enceintes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur – dans le but de réduire la mortalité maternelle – pose à la fois le problème de l'augmentation du risque d'allo-immunisation maternelle et de la disponibilité de culots globulaires compatibles chez ces patientes aux phénotypes souvent rares.

Les données de la littérature sur le syndrome drépanocytaire majeur pendant la grossesse sont peu nombreuses, et de valeur statistique insuffisante du fait de la petite taille des effectifs étudiés. Des études ultérieures seront nécessaires pour uniformiser les pratiques et la prise en charge du syndrome drépanocytaire majeur pendant la grossesse.

C. Annexes

1 Références

1. Bardakdjian J, Wajcman H. Épidémiologie de la drépanocytose. *Rev Prat*. 2004;54(14):1531-3.
2. Gernet S, Mestre C, Runel-Belliard C. Du pays d'origine au pays "d'accueil" : perception de la maladie chez 26 familles drépanocytaires suivies au CHU de Bordeaux. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2012;25(6):309-15.
3. Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galacteros F, Guyard A, Huchet FX, et al. Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin*. 2003;61(4):401-9.
4. Bachir D. La drépanocytose. *Rev Fr Lab*. 2000(324).
5. Perronne V, Roberts-Harewood M, Bachir D, Roudot-Thoraval F, Delord JM, Thuret I, et al. Patterns of mortality in sickle cell disease in adults in France and England. *Hematol J*. 2002;3(1):56-60.
6. Kirkpatrick MB, Haynes J, Jr., Bass JB, Jr. Results of bronchoscopically obtained lower airway cultures from adult sickle cell disease patients with the acute chest syndrome. *Am J Med*. 1991;90(2):206-10.
7. Maitre B, Mekontso-Dessap A, Habibi A, Bachir D, Parent F, Godeau B, et al. Complications pulmonaires des syndromes drépanocytaires majeurs chez l'adulte. *Rev Mal Respir*. 2011;28(2):129-37.
8. Kizito ME, Mworozzi E, Ndugwa C, Serjeant GR. Bacteraemia in homozygous sickle cell disease in Africa: is pneumococcal prophylaxis justified? *Arch Dis Child*. 2007;92(1):21-3.
9. Godeau B, Noel V, Habibi A, Schaeffer A, Bachir D, Galacteros F. La drépanocytose chez l'adulte: quelles urgences pour l'interniste? *Rev Med Interne*. 2001;22(5):440-51.
10. Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil JA, Stankovic K, et al. Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose chez l'adulte. *Rev Med Interne*. 2009;30 Suppl 3:S162-223.
11. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev*. 2003;17(3):167-78.
12. Bouzid K, Odièvre MH, Ithier G, Benkerrou M, Couque N, Elion J, et al. Syndromes drépanocytaires atypiques : à propos de deux cas. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2011;26(5-6):267-75.
13. Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*. 1949;110(2865):543-8.
14. Ingram VM. Abnormal human haemoglobins. *Proc R Soc Med*. 1958;51(8):645-6.
15. Wood WG, Clegg JB, Weatherall DJ. Developmental biology of human hemoglobins. *Prog Hematol*. 1977;10:43-90.
16. Itano HA. Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. *Arch Biochem Biophys*. 1953;47(1):148-59.
17. Greenberg MS, Harvey HA, Morgan C. A simple and inexpensive screening test for sickle hemoglobin. *N Engl J Med*. 1972;286(21):1143-4.
18. Nagel RL, Fleming AF. Genetic epidemiology of the beta s gene. *Baillieres Clin Haematol*. 1992;5(2):331-65.
19. Luzzatto L. Sickle cell anaemia and malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012065.

20. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480-7.
21. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood.* 2010;115(22):4331-6.
22. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2004;364(9442):1343-60.
23. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-12.
24. Labie D, Richin C, Pagnier J, Gentilini M, Nagel RL. Hemoglobins S and C in Upper Volta. *Hum Genet.* 1984;65(3):300-2.
25. Kafando E, Sawadogo M, Cotton F, Vertongen F, Gulbis B. Neonatal screening for sickle cell disorders in Ouagadougou, Burkina Faso: a pilot study. *J Med Screen.* 2005;12(3):112-4.
26. Hebbel RP, Boogaerts MA, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. *N Engl J Med.* 1980;302(18):992-5.
27. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31.
28. Oteng-Ntim E, Cottee C, Bewley S, Anionwu E. Sickle cell disease in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol.* 2006;3:2-10.
29. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):25-36.
30. Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:208-14.
31. Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood Rev.* 1995;9(3):157-64.
32. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med.* 1988;319(22):1447-52.
33. Decastel M, Leborgne-Samuel Y, Alexandre L, Merault G, Berchel C. Morphological features of the human umbilical vein in normal, sickle cell trait, and sickle cell disease pregnancies. *Hum Pathol.* 1999;30(1):13-20.
34. Fujikura T, Froehlich L. Diagnosis of sickling by placental examination. Geographic differences in incidence. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100(8):1122-4.
35. Rathod KB, Jaiswal KN, Shrivastava AC, Shrikhande AV. Study of placenta in sickle cell disorders. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50(4):698-701.
36. HAS. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2010.
37. Jallades L, Dupuis O, Magaud J. Hémogramme et grossesse. *Rev Fr Lab.* 2012;421:33-42.
38. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):125 e1-5.
39. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Blood transfusion in pregnancies complicated by maternal sickle cell disease. Effects on blood rheology and uteroplacental Doppler velocimetry. *Clin Lab Haematol.* 1994;16(3):253-9.
40. Leborgne-Samuel Y, Janky E, Venditelli F, Salin J, Daijardin JB, Couchy B, et al. Drépanocytose et grossesse : revue de 68 observations en Guadeloupe. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000;29(1):86-93.

41. Seoud MA, Cantwell C, Nobles G, Levy DL. Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle-C hemoglobinopathies. *Am J Perinatol.* 1994;11(3):187-91.
42. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1278-85.
43. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):199-204.
44. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1127-30.
45. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(12):947-51.
46. Peyrard T, Pham BN, Rouger P. [The red blood cell antigen terminologies]. *Transfus Clin Biol.* 2009;16(4):388-99.
47. Peyrard T, Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. [The rare blood groups: a public health challenge]. *Transfus Clin Biol.* 2008;15(3):109-19.
48. Ducloy Bouthors A, Wibaut B. Drépanocytose et anesthésie obstétricale. *Le praticien en anesthésie obstétricale.* 2009(13):273-77.
49. Camous J, N'da A, Etienne-Julan M, Stephan F. Anesthetic management of pregnant women with sickle cell disease--effect on postnatal sickling complications. *Can J Anaesth.* 2008;55(5):276-83.
50. Galacteros F. Détection néonatale de la drépanocytose en France métropolitaine. *Arch Pediatr.* 1996;3(10):1026-31.
51. Bardakdjian-Michau J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Arch Pediatr.* 2008;15(5):738-40.
52. Berthet S, Monpoux F, Soummer AM, Berard E, Sarles J, Badens C. Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Nice : bilan des 8 dernières années. *Arch Pediatr.* 2010;17(12):1652-6.
53. HAS. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent - Recommandations pour la pratique clinique. 2005.
54. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000;342(2):83-9.
55. Ngo C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, Goffinet F, Galacteros F, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):138-42.
56. Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbade M, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):512-6.
57. Chase A, Sohal M, Howard J. Pregnancy outcomes in sickle cell disease : a retrospective cohort study from two tertiary centres in the UK. *Obstet Med.* 2010(3):110-12.
58. Serjeant GR, Hambleton I, Thame M. Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. *BJOG.* 2005;112(9):1308-14.

59. Cunningham FG, Pritchard JA, Mason R. Pregnancy and sickle cell hemoglobinopathies: results with and without prophylactic transfusions. *Obstet Gynecol.* 1983;62(4):419-24.
60. Danielson CF. The role of red blood cell exchange transfusion in the treatment and prevention of complications of sickle cell disease. *Ther Apher.* 2002;6(1):24-31.
61. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC, Roberts WE, Hess LW, Wiser WL. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apher.* 1991;6(4):224-9.
62. Moussaoui DR, Chouhou L, Guelzim K, Kouach J, Dehayni M, Fehri HS. [Severe sickle cell disease and pregnancy. Systematic prophylactic transfusions in 16 cases]. *Med Trop (Mars).* 2002;62(6):603-6.
63. El-Shafei AM, Kaur Dhaliwal J, Kaur Sandhu A, Rashid Al-Sharqi M. Indications for blood transfusion in pregnancy with sickle cell disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35(4):405-8.
64. Mahomed K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease during pregnancy. *The Cochrane Library.* 2006(2).
65. Anyaegbunam A, Langer O, Brustman L, Damus K, Halpert R, Merkatz IR. The application of uterine and umbilical artery velocimetry to the antenatal supervision of pregnancies complicated by maternal sickle hemoglobinopathies. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(3):544-7.

2 Figures

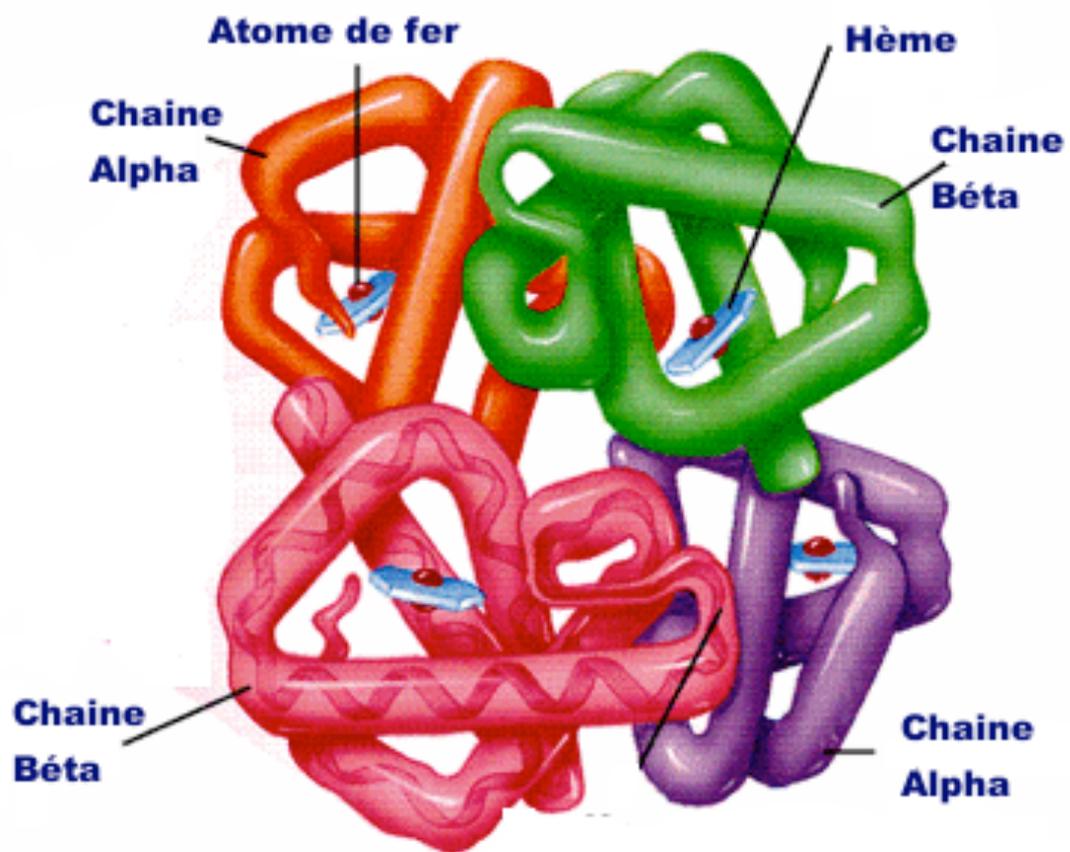


Figure 1 : Hémoglobine normale de l'adulte. Structure tétramérique associant deux chaînes de globine α et deux chaînes β . Chaque globine porte en son centre un groupement hème fixant l'oxygène.

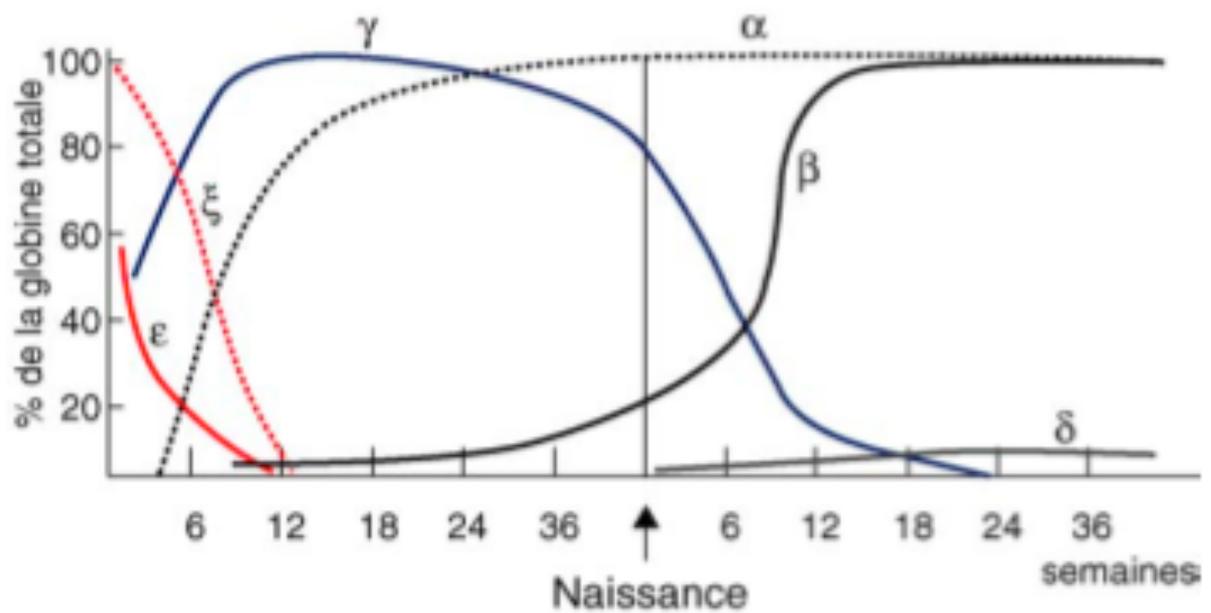


Figure 2 : Expression des gènes globine au cours du développement ontogénique. On observe deux commutations pour la famille des gènes β : extinction de l'hémoglobine embryonnaire ϵ au profit de l'hémoglobine fœtale γ puis remplacement par l'hémoglobine adulte β . Une seule commutation dans la famille des gènes α : passage de l'hémoglobine embryonnaire ξ à l'hémoglobine fœtale/adulte α . Tiré de *EMC - Hématologie 2005; 4 : 220-239*.

Statut génétique	Hb (g/dl)	VGM (fl)	Etude de l'Hb			
			HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)
AS	N	N	60-65	35-40	< 1	N
SS (4 α)	6-10	N	0	80-95	0-20	N
SC	10-13	N ou \downarrow	0	HbS=HbC	0-5	N
S β ⁺ thal	9-12	\downarrow (< 80)	1-25	55-90	5-20	\uparrow
S β ⁰ thal	7-11	\downarrow (< 80)	0	80-90	5-10	\uparrow

Figure 3 : Valeurs du taux d'hémoglobine, du volume globulaire moyen et des différentes fractions d'hémoglobine en fonction du statut génétique vis à vis de la drépanocytose.

SS (4 α) : forme SS sans α -thalassémie associée

À noter qu'une alpha-thalassémie associée augmente le taux d'hémoglobine et diminue le VGM.

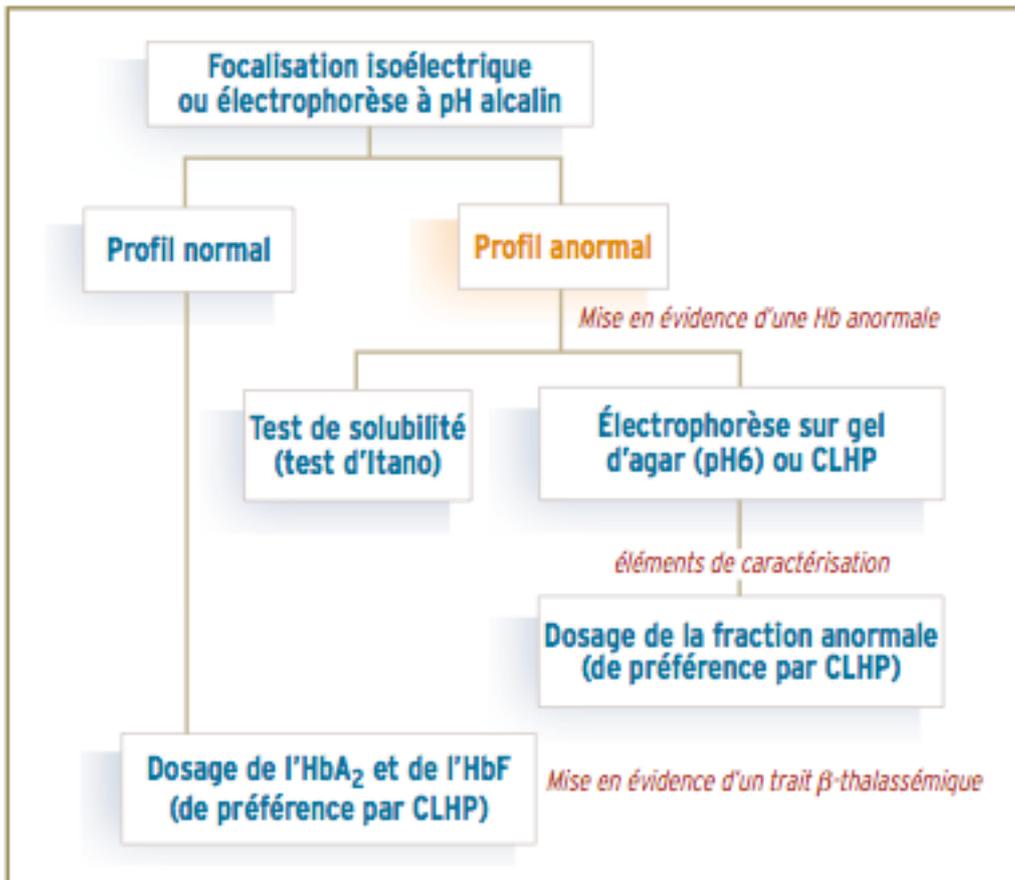


Figure 4 : Arbre décisionnel pour la recherche d'une anomalie de l'hémoglobine – Tiré de Bardakdjian-Michau J, et al. *Ann Biol Clin* 2003;61:401-9.

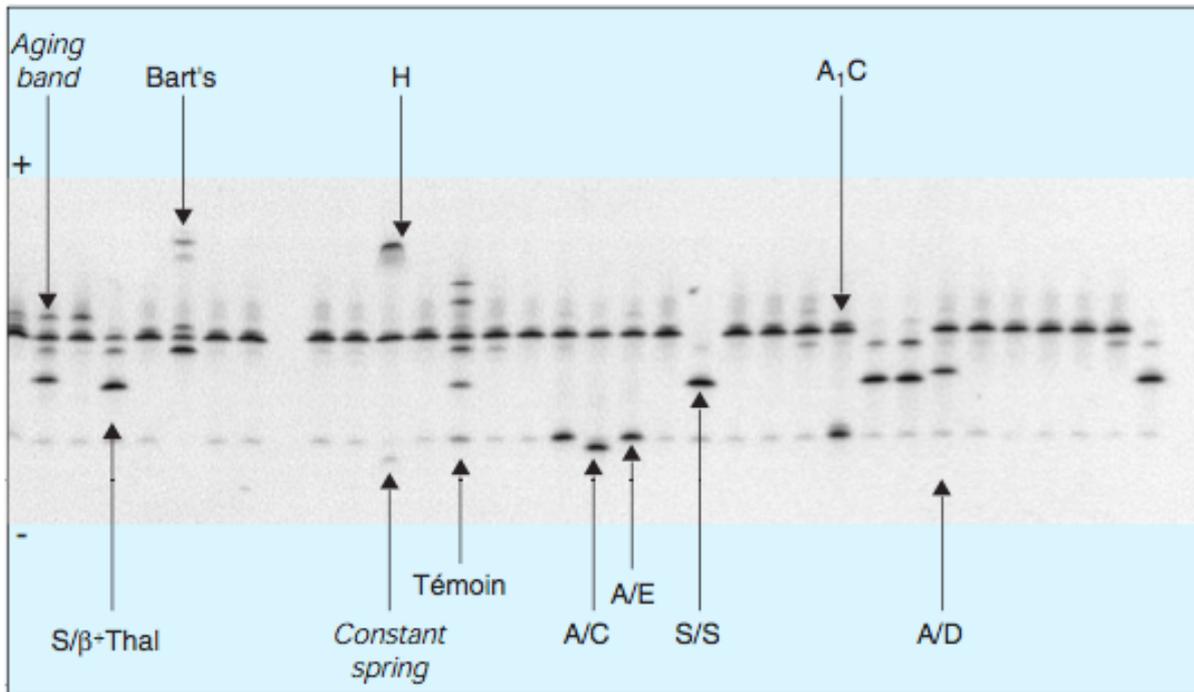


Figure 5 : Isoélectrofocalisation

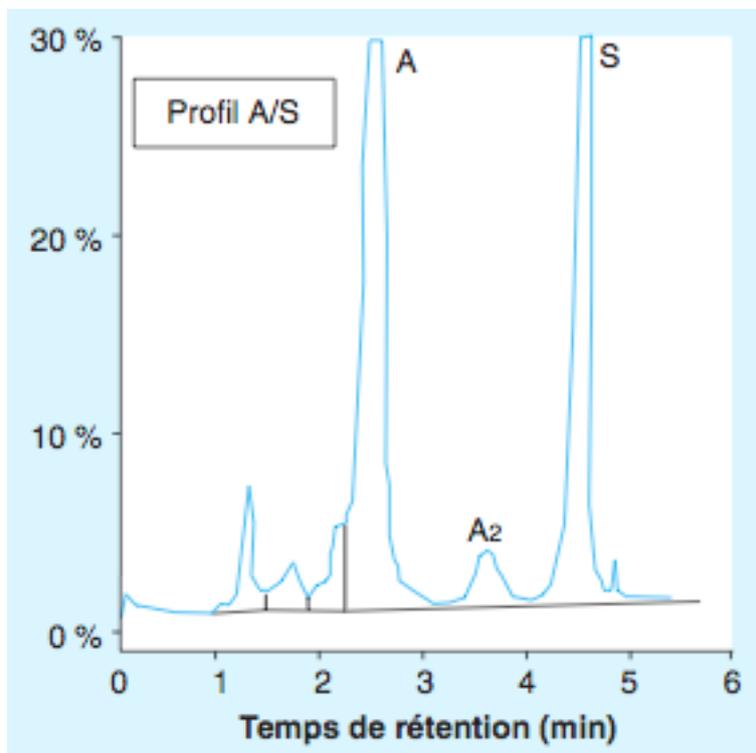


Figure 6 : Profil AS en chromatographie liquide haute performance (CLHP)

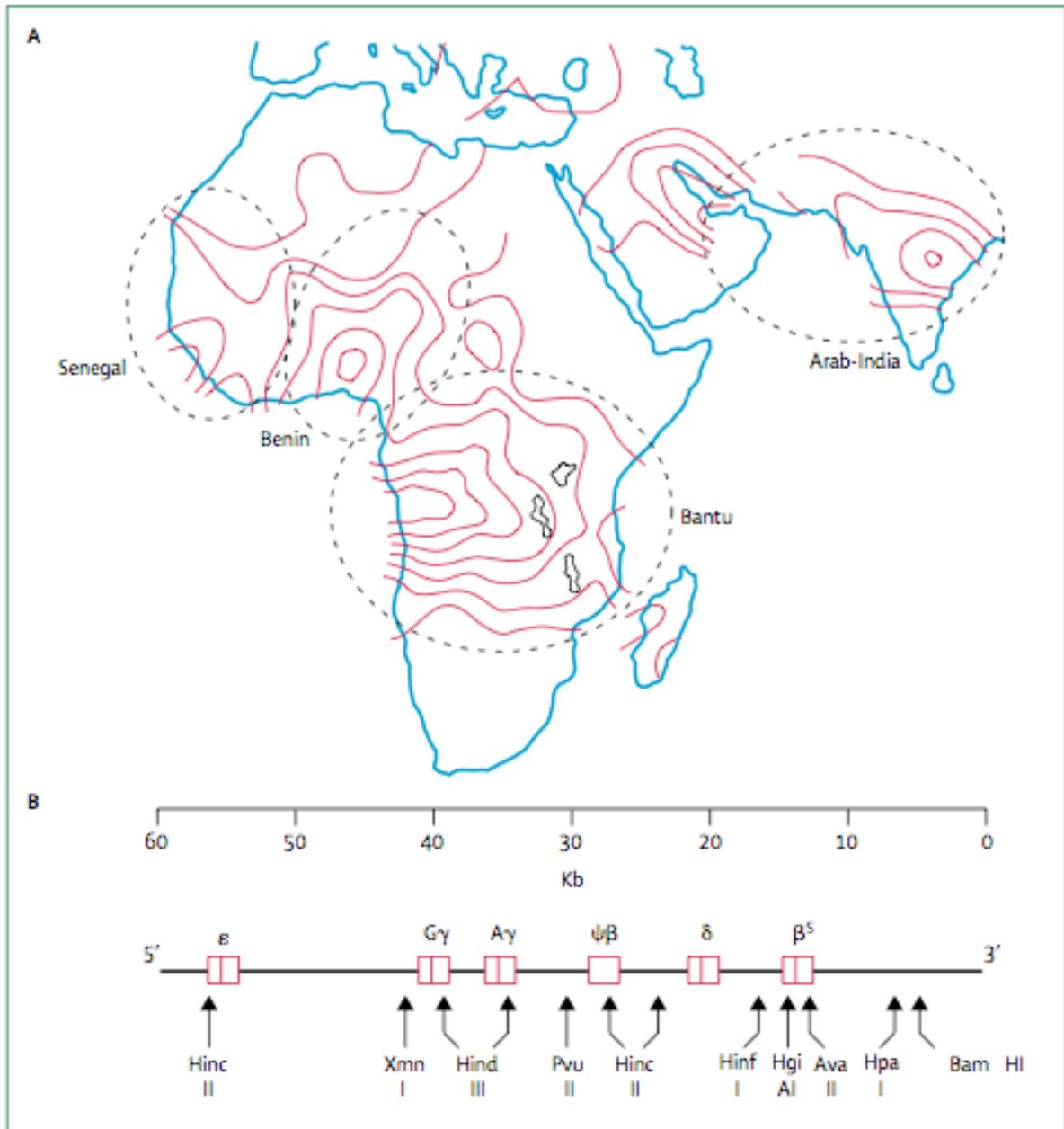


Figure 7 : Les quatre haplotypes du gène β^S -globine : Sénégal, Bénin, Bantu et Arabo-indien. *Tiré de Stuart MJ, et al. Sickle-cell disease. Lancet 2004;364:1343-60.*

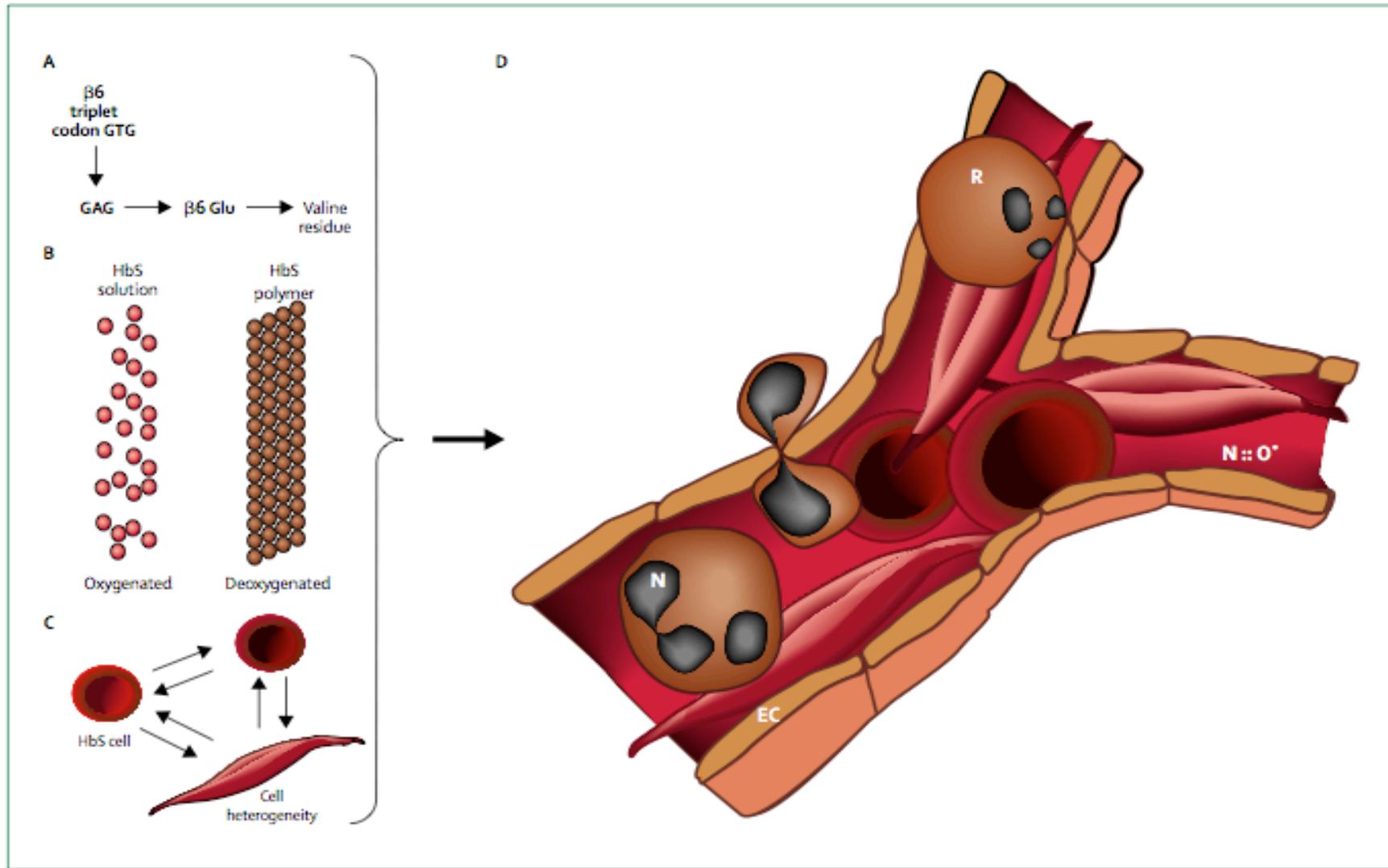


Figure 8 : Physiopathologie de la vaso-occlusion. (A) HbS : $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$ (B) Polymérisation de l'HbS en situation de désoxygénation (C) Déformation des globules rouges en « faucille » (D) Vaso-occlusion . N= Leucocyte, EC= endothélium, R= réticulocyte. Tiré de Stuart MJ, et al. *Sickle-cell disease. Lancet* 2004;364:1343-60

3 Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des patientes (n=28 grossesses)

	n=28
Age maternel (années)	29,1 ± 4,3
Tabagisme	1 (3,6)
Nullipare	16 (57,1)
ATCD de perte fœtale ou d'accouchement entre 22 et 36+6 SA (n=12)	2 (16,7)
Type de SDM	
- SS	13 (46,4)
- SC	8 (28,6)
- Sβthal	7 (25,0)
SDM grave	9 (32,1)
- ≥ 3 crises hospitalisées par an	4 (14,3)
- Antécédent de synd. thoracique aigu	7 (25,0)
- Antécédent d'AVC	1 (3,6)
Traitement par hydrea :	
- avant grossesse	3 (10,7)
- au moment conception	1 (3,6)
Absence de suivi hématologique antérieurement à la grossesse	9 (32,1)

Vaccination anti-pneumococcique à jour	21 (75,0)
Statut du père vis à vis de la drépanocytose :	
- connu avant la grossesse	12 (42,9)
- connu pendant la grossesse	11 (39,3)
- inconnu	5 (17,8)
Antécédent de rétinopathie	11 (39,3)
Antécédent d'ostéonécrose de la tête fémorale	2 (7,1)
Antécédent transfusionnel	15 (53,6)
Allo-immunisation antérieure à grossesse	1 (3,6)
ATCD de CVO pendant une précédente grossesse (n=12)	9 (32,1)
Accès veineux :	
- périphérique	26 (92,9)
- voie centrale	2 (7,1)

Tableau 2. Prise en charge et complications de la grossesse

	n=28
Transfusion pendant la grossesse	22 (78,6)
- prophylactique	19 (67,9)
- curatif	13 (46,4)
Prophylactique (n=19):	
- nb de séances	4,8 ± 2,6
- nb de CG (au total)	8,9 ± 5,1
- Hb moy prétransfusionnelle	9,5 ± 1,0
Curatif (n=13):	
- nb séances (n=13)	1,3 ± 2,1
- nb culots (au total) (n=13)	4,1 ± 2,8
- Hb moy prétransfusionnelle (n=13)	8,4 ± 1,0
Nb patientes ayant fait au moins 1 CVO	17 (60,7)
Nombre de crises vaso-occlusives*	1,5 ± 0,7
Syndrome thoracique aigu	2 (7,1)
Allo-immunisation pendant la grossesse	2 (7,1)
Infections urinaires	
Hautes	2 (7,1)
Basses	12 (42,9)

Infections d'autre type**	3 (10,7)
Prééclampsie	1 (3,6)
Thrombose veineuse profonde	1 (3,6)
Embolie pulmonaire	0 (0)

* Uniquement chez les patientes ayant présenté au moins une crise

** bronchiques, ORL

Tableau 3. Issues de grossesse et d'accouchement

	n=28
Nature du travail :	
- Spontané	5 (17,9)
- Déclenchement	10 (35,7)
- Césarienne avant travail	13 (46,4)
Mode d'accouchement :	
- Voie basse	10 (35,7)
- Césarienne	18 (64,3)
Césarienne avant travail (n=13) en raison d'un SDM compliqué :	7 (53,8)
- Impasse transfusionnelle	3 (23,1)
- Vasculopathie (AVC, sténose carotidienne)	2 (15,4)
- Rétinopathie évolutive	1 (7,7)
- Risque trop important de CVO	1 (7,7)
Hémorragie de la délivrance > 500 ml	6 (21,4)
Délai entre dernier échange / accouchement (j) *	5,4 ± 4,2
Accouchement prématuré entre 22-37 SA	5 (17,9)
- Dont ≤ 32 SA	2 (7,1)
- Dont ≤ 28 SA	1 (3,6)
Age gestationnel à la naissance	37,4 ± 3,2
Poids de naissance	2780 ± 610
Percentile du poids de naissance (Hadlock)	34 ± 22
RCIU < 10 ^e percentile	6 (21,4)

RCIU < 3 ^e percentile	0 (0)
Mort in utero	0 (0)
Score d'Apgar < 7 à 5 minutes	3 (10,7)
pH artériel néonatal	7,27 ± 0,08
pH artériel néonatal < 7.15	2 (7,1)
Transfert néonatal en unité de soins intensif	3 (10,7)
Décès périnatal entre 22 et 41 SA	0 (0)
Crises vaso-occlusives du post-partum	7 (25,0)
Syndrome thoracique aigu du post-partum	5 (17,9)
Transfert maternel en unité de soins intensifs	3 (10,7)
Transfusion du post-partum	8 (28,6)
- Hb prétransfusionnelle**	6,9 ± 1,4
- Nb de culots transfusés (au total) **	5,9 ± 4,6
- Motif de la transfusion** :	
Anémie maternelle	2 (7.1)
Crise vaso-occlusive	6 (21.4)
Fièvre du post-partum > 38°C	3 (10,7)

* Uniquement chez les patientes qui ont bénéficié d'échanges prophylactiques, en post-partum

** Uniquement chez les patientes transfusées

Tableau 4. Issues de la grossesse et de l'accouchement
selon l'existence ou non d'échanges prophylactiques

	Oui (19)	Non (9)	p
Crise vaso-occlusive pendant la grossesse:			
- avant ou après le début des échanges	0,9 ± 0,9	0,8 ± 0,8	0,73
- après le début des échanges	0,3 ± 0,6	0,8 ± 0,8	0,12
- au moins 1 CVO après le début des échanges	4 (21,1)	5 (55,6)	0,10
Syndrome thoracique aigu	1 (5,3)	1 (11,1)	1
RCIU < 10 ^e percentile (Hadlock)	4 (21,1)	2 (22,2)	0,94
Poids de naissance	2850 ± 240	2640 ± 1020	0,55
Percentile de naissance	33 ± 20	36 ± 28	0,75
Accouchement prématuré 22-36+6 SA	2 (10,5)	3 (33,3)	0,29
Age gestationnel à l'accouchement	38,0 ± 1,3	36,3 ± 5,3	0,38
CVO ou STA du post-partum	3 (15,8)	5 (55,6)	0,07
Transfusion en post-partum :			
- nb patientes transfusées	4 (21,1)	4 (44,4)	0,37
- nb de CG reçus (au total)	0,72 ± 1,6	3,8 ± 5,5	0,14

AUTEUR : PETIT Emmanuelle

Date de Soutenance : Vendredi 12 avril 2013

Titre de la Thèse : Problèmes posés par la survenue d'une grossesse chez une patiente porteuse d'un syndrome drépanocytaire majeur.

Thèse – Médecine – Lille – 2013

Cadre de classement : DES de Gynécologie Obstétrique

Mots-clés : Syndrome drépanocytaire majeur, grossesse, complications, échanges prophylactiques

Résumé :

Objectif : Évaluer les complications spécifiques des grossesses chez les patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur et l'éventuel impact des échanges transfusionnels prophylactiques.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective portant sur les grossesses de patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur ayant accouché dans l'une des deux maternités universitaires du Nord Pas de Calais entre 1996 et 2011. Analyse du taux de complications obstétricales et spécifiques de la drépanocytose. Comparaison des issues de grossesse en fonction de la réalisation ou non d'échanges transfusionnels prophylactiques.

Résultats : Pendant la période d'étude, vingt-huit grossesses de patientes porteuses d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été identifiées. Les complications spécifiques de la drépanocytose (60% de crises vaso-occlusives, 7% de syndromes thoraciques aigus) étaient prépondérantes par rapport aux complications obstétricales (4% de pré-éclampsie, 21% de retard de croissance intra-utérin). Le post-partum précoce s'est avéré être une situation particulièrement à risque d'évènements vaso-occlusifs (18% de syndromes thoraciques aigus). La réalisation d'échanges transfusionnels prophylactiques a eu tendance à diminuer le taux d'accidents vaso-occlusifs, à la fois pendant la grossesse (56% vs 21%, $p=0,10$) et au cours du post-partum (56% vs 16%, $p=0,07$).

Conclusion : Dans les syndromes drépanocytaires majeurs, la morbi-mortalité maternelle est intimement liée à l'occurrence des complications vaso-occlusives pendant la grossesse. Pendant la grossesse, la réalisation d'échanges transfusionnels prophylactiques semble réduire la fréquence des crises vaso-occlusives chez ces patientes. La généralisation de cette stratégie de prise en charge nous semble intéressante pour diminuer la mortalité maternelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur P. DERUELLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur C. ROSE

Madame le Docteur AS. DUCLOY

Madame le Docteur A. LAMBILLIOTTE

Madame le Docteur C. MEREAU

Directeur : Monsieur le Professeur D. SUBTIL