

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et obstétrique**

—
**Tome XXX
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Drépanocytose et grossesse

E. JANKY, M. ETIENNE-JULAN., P.-H. KADHEL,
Y. LEBORGNE-SAMUEL, E. MELKI *
(Pointe-à-Pitre)

INTRODUCTION

La drépanocytose est une des maladies génétiques de l'hémoglobine. Elle se caractérise par la présence de l'hémoglobine anormale S à forte concentration dans les globules rouges. Elle représente, avec les thalassémies, les pathologies génétiques les plus fréquentes de la planète. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, d'expression variable.

La présence de l'hémoglobine anormale S (HbS) est la conséquence d'une mutation ponctuelle sur le sixième codon du gène β globine porté par le chromosome 11. Il s'agit d'une substitution d'une adénine par une thymine (GAG_TGTG) aboutissant au remplacement, au niveau de la chaîne β globine, de l'acide glutamique en position 6 par une valine hydrophobe [1, 2]. On distingue 3 principaux syndromes drépanocytaires majeurs (SS, SC, S β thalassémie). Il en existe d'autres moins fréquentes : SDPunjab, SLe pore, SOArab...

* Service de gynécologie-obstétrique
CHU - 97110 POINTE A PITRE

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hémoglobine S en situation désoxygénée, dans certaines conditions (déshydratation, hypoxie, acidose...) polymérise dans le globule rouge. Cette polymérisation entraîne une déformation en faucille des globules rouges (falciformation), une perte de leur déformabilité, une réduction de leur durée de vie avec hémolyse et anémie, une obstruction vasculaire (vaso-occlusion). L'hémolyse et la vaso-occlusion sont responsables des manifestations cliniques de la maladie : douleurs, infarctus osseux, infarctus pulmonaire, accident vasculaire cérébral, rétinopathie...

De plus, le flux sanguin est ralenti dans les microvaisseaux du fait d'une augmentation des interactions entre les globules rouges drépanocytaires et les cellules endothéliales. Ces interactions sont favorisées par l'activation des polynucléaires neutrophiles, des plaquettes et par des molécules de l'inflammation [3]. Ce ralentissement du flux sanguin précède la polymérisation.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La drépanocytose est une maladie mondiale. À partir de ses régions d'origine (Afrique centrale et de l'Ouest, sous-continent arabo-indien), elle s'est déplacée et continue à se déplacer avec les flux migratoires (région méditerranéenne, Asie, USA, la Caraïbe...). Cependant les populations d'origine africaine sont plus particulièrement touchées.

Dans certains pays de l'Afrique de l'Ouest, 30 à 40% de la population seraient porteurs du gène. Le gène conférerait une résistance accrue aux formes de neuropaludisme, d'où une sélection de la population dans les pays impaludés.

300 000 nouveau-nés atteints de drépanocytose SS naissent chaque année dans le monde [4].

En France, la région parisienne et les DOM TOM représentent les deux principales zones de prédilection où sévit la drépanocytose.

En Guadeloupe, 1 nouveau-né sur 300 est atteint de drépanocytose, soit entre 25 et 30 naissances chaque année. Les chiffres sont comparables en Martinique.

MODULATION GÉNÉTIQUE DE LA SYMPTOMATOLOGIE [4]

La drépanocytose se caractérise par sa très grande variabilité d'expression clinique. De nombreux facteurs génétiques et environnementaux en seraient à l'origine. Certains sont déjà bien connus.

– Le génotype hémoglobinique

Les hétérozygotes AS sont transmetteurs (50 millions dans le monde). Dans ce cas, l'hémoglobine A, majoritaire dans le globule rouge, inhibe la polymérisation de l'HbS et les patientes sont asymptomatiques.

Les patients SC et Sb thalassémiques ont une symptomatologie relativement modérée par rapport aux patients SS, avec en particulier une anémie limitée. Ils n'ont pas de risque de vasculopathie cérébrale des gros vaisseaux mais présentent un risque accru de rétinopathie et d'ostéonécrose de la tête fémorale [4].

– Le taux d'hémoglobine fœtale

Lorsque la concentration de l'hémoglobine fœtale (Hb F) est supérieure à 20%, elle a la capacité d'inhiber la polymérisation de l'HbS. Les nourrissons sont donc asymptomatiques dans les premiers mois de vie.

– L'alpha-thalassémie

L'association à une alpha-thalassémie entraîne une microcytose et une diminution du risque d'hémolyse et d'anémie [5] et une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral [6].

COMPLICATIONS DURANT LA GROSSESSE

La grossesse est une situation à haut risque pour la femme drépanocytaire et pour son fœtus.

Durant ces 20 dernières années, le diagnostic et la prise en charges des syndromes drépanocytaires majeurs ont permis une nette amélioration de l'espérance de vie (SS: 45 ans, SC: 60 ans [7]) et de la qualité de vie. La grossesse n'est désormais plus déconseillée [8]. En outre, la plupart des auteurs s'accordent pour dire qu'il n'y a pas d'infertilité chez les drépanocytaires [9, 10].

Dans les pays en voie de développement, qui ne peuvent bénéficier de cette prise en charge précoce, le taux de morbi-mortalité maternelle et fœtale reste encore très élevé.

Même si les futures mères sont correctement prises en charge, la grossesse reste une situation à haut risque pour la mère et le fœtus. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et associer obstétriciens, médecins spécialisés dans la drépanocytose, hématologues, spécialistes d'organes, anesthésistes, réanimateurs, sages femmes [11].

La drépanocytose peut aggraver la grossesse mais la grossesse peut aussi aggraver la maladie.

Les complications drépanocytaires favorisées par la grossesse [12, 13]

Certaines complications sont fréquentes

– Les complications douloureuses

La drépanocytaire connaît sa maladie ; elle arrive le plus souvent en ayant déjà fait son diagnostic. Dans certains pays où la prise en charge préconceptionnelle n'est pas organisée, la douleur est le plus souvent le motif de consultation.

Les crises douloureuses sont plus fréquentes en fin de grossesse. Elles sont souvent osseuses mais peuvent être articulaires (arthralgie), abdominales, et être prises à tort pour une douleur obstétricale.

Elles sont dues à une obstruction vasculaire et des thromboses de petits vaisseaux.

Quand elles sont bas situées, il faut absolument rechercher une ostéonécrose de la tête fémorale.

– L'anémie

Il s'agit d'une anémie chronique, généralement bien tolérée, qui s'aggrave avec la grossesse avec l'augmentation de la masse sanguine mais aussi avec une carence martiale ou en acide folique. L'anémie chez la drépanocytaire est généralement normocytaire. Une microcytose devrait faire rechercher une carence martiale ou une association à une autre hémoglobinopathie type alpha-thalassémie. L'anémie est souvent aggravée par des crises hémolytiques d'origine infectieuse.

– Les infections sont fréquentes.

En effet, la diminution des défenses immunitaires de ces patientes associée à l'anémie chronique et à l'état de grossesse les rend très vulnérables.

Il faut traquer les infections, qui ne sont pas toujours symptomatiques et sont souvent le point de départ d'autres complications.

Il s'agit le plus souvent d'infections urogénitales (infections vaginales, pyélonéphrites) à l'origine d'accouchements prématurés. Mais, il peut s'agir de pneumopathies quelquefois graves, à l'origine de troubles respiratoires et d'hypoxie.

– Le syndrome thoracique aigu (STA)

Il s'agit d'une complication redoutable qui survient le plus souvent en fin de grossesse ou dans le post-partum. En Guadeloupe, de 1993 à 1997, à l'occasion d'une étude sur 68 femmes drépanocytaires enceintes, le syndrome thoracique aigu touchait tous les génotypes avec une plus grande fréquence chez les SS (21 %) que chez les SC (3,3 %) $p < 0,05$ [13]. La physiopathologie du STA est très complexe [14, 15].

De nombreux facteurs y contribuent : vaso-obstruction, thrombose microvasculaire, ischémie des tissus, hémolyse, crises douloureuses vaso-occlusives osseuses à localisation thoracique (costales, rachidiennes) entraînant une sidération thoracique et hypoventilation régionale et quelquefois une atélectasie, hypoxie et falciformation dans les capillaires pulmonaires à l'origine des zones d'infarctus. D'autres facteurs contribuent : des phénomènes infectieux, embolie graisseuse, embolie cruriale des gros vaisseaux...

Le syndrome thoracique aigu associe des signes respiratoires (douleurs thoraciques, tachycardie, dyspnée, sibilants ou toux), à une hyperthermie supérieure à 38° et des images radiologiques récentes [16]. Il s'agit de la première cause de décès en dehors de la grossesse [17, 18] mais aussi une des causes les plus fréquentes pendant la grossesse.

Le STA doit être dépisté dès les premiers signes, la prévention doit être mise en place devant toute situation à risque : l'accouchement, la césarienne, par une kinésithérapie incitative respiratoire systématique. La douleur doit être soulagée. L'utilisation des morphiniques n'est pas contre-indiquée mais il faut éviter la dépression respiratoire qui peut engendrer une hypoventilation et donc un STA.

D'autres complications moins fréquentes, ne doivent pas être négligées car pouvant être aussi dramatiques :

- risques de thromboses plus élevés en fin de grossesse et dans le post-partum ;
- risque de cholécystite aiguë chez les femmes ayant une lithiase vésiculaire ;
- séquestration hépatique et splénique, de pronostic extrêmement grave ;
- mort maternelle et plus particulièrement dans le post-partum.

Les complications de la grossesse favorisées par la drépanocytose

Il s'agit du retard de croissance intra-utérin et de la mort fœtale *in utero*.

L'hypoxie placentaire favorisée par l'anémie chronique, les anomalies rhéologiques et les microthromboses placentaires réduisant les échanges materno-fœtaux, sont à l'origine du retard de croissance intra-utérin et de la mort fœtale.

Ces anomalies placentaires associées aux lésions rénales consécutives aux microthromboses favorisent la survenue des syndromes vasculo-rénaux et de la prééclampsie.

Les fausses couches tardives et la prématurité sont le plus souvent dues à des infections, fréquentes pendant la grossesse, mais il existe manifestement un pourcentage non négligeable de prématurité induite.

ISSUE DE LA GROSSESSE

Samuel et al. [13] dans une étude portant sur 68 femmes, trouvent un taux global de césariennes de 48% : 59% chez les femmes SS, 34,5% pour les femmes SC.

Le poids de naissance est significativement moins important chez les mères SS que chez les SC (2553 g versus 2969 g) pour un terme à l'accouchement identique de 37 SA.

La mortalité périnatale est extrêmement faible et identique dans les deux groupes de femmes.

La drépanocytose ne représente pas en elle-même une contre-indication à un déclenchement du travail ni à l'utilisation des prostaglandines pour mûrir le col.

Toujours dans la même étude de Samuel, 17 patientes sur 68 ont présenté une complication du post-partum : 51,5% pour les SS et 10% pour les SC ($p < 0,0004$). Le plus souvent il s'agissait d'une aggravation de l'anémie nécessitant une transfusion. Deux patientes SS ont été transférées en réanimation : hypoxémie sévère à J2, anémie sévère + crise douloureuse ayant nécessité une transfusion.

Il faut retenir que le post-partum est une période à haut risque. Le décès maternel peut-être brutal et inexplicable [19, 20] mais aussi peut-être dû à une embolie pulmonaire ou survenir à la suite d'une

complication majeure : syndrome thoracique aigu, infection, crise d'anémie aiguë.

Concernant la transfusion, elle n'est pas systématique.

Pendant la grossesse, l'anémie chronique est le plus souvent bien supportée. La répétition des crises vaso-occlusives, des crises de déglobulisation, des infections peut faire discuter de l'opportunité de la transfusion. En Guadeloupe, notre politique transfusionnelle est une politique restrictive. Lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8g/100 ml et si de plus l'anémie est mal supportée, la transfusion est effectuée.

L'accouchement représente une période à risque et des concentrés érythrocytaires phénotypés devront être mis en réserve. Dans le post-partum, une anémie aiguë favorisée par l'hémorragie physiologique de l'accouchement ou un syndrome thoracique aigu représentent les indications les plus fréquentes de la transfusion.

Il n'est pas logique de transfuser de façon systématique, chaque cas devra être pris en charge de façon personnalisée. Samuel et al. [13] dans leur travail rapportent un taux de transfusions de 64% chez les drépanocytaires SS et de 3,3% chez les SC.

Des échanges prophylactiques transfusionnels avaient été proposés dont le but était d'amener le taux d'hémoglobine S ou C en dessous de 35%. Ces échanges étaient effectués si le taux d'hémoglobine était inférieur à 9,5, sinon les transfusions simples étaient préférées (Berkane [11]).

Il existe dans la littérature autant d'articles pour la transfusion prophylactique que pour la transfusion de nécessité. Les partisans de la transfusion prophylactique trouvent un intérêt chez les patientes aux antécédents de problèmes obstétricaux, neurologiques ou de syndromes thoraciques aigus [21]. Berkane [11] ne préconise la transfusion systématique que s'il existe des antécédents de complications sévères de la drépanocytose en dehors de la grossesse ou surtout lors de grossesses antérieures. Howard et al. [22] recommandent les échanges transfusionnels à partir de 28 semaines pour réduire les complications maternelles et fœtales au 3^e trimestre et dans le post-partum. Pour Koshi [21] une transfusion systématique est indiquée avant 28 semaines en cas d'antécédent de mortalité périnatale, de prééclampsie, de STA, d'AVC ou d'anémie sévère.

Les partisans de la transfusion de nécessité mettent en avant les risques infectieux et d'allo-immunisation, qui compliquent les transfusions ultérieures. La transfusion systématique n'améliore pas le pronostic obstétrical. El-Shafei [23], dans un travail portant sur 571

grossesses trouve une absence d'effet bénéfique de la transfusion prophylactique.

Aujourd'hui, le débat est encore ouvert entre les partisans de la transfusion systématique et ceux de l'utilisation de la transfusion en fonction de la situation clinique. Des études multicentriques sont prévues en France pour mettre un terme à ce long débat et proposer un consensus. En l'absence de complications répétitives, il faut garder à l'esprit que la tolérance clinique de l'anémie est un élément majeur à prendre en considération dans la décision transfusionnelle. Même si les échanges transfusionnels [24] comparés aux transfusions réduisent le risque de surcharge en fer chez les patientes polytransfusées, le risque d'allo-immunisation est réel.

ATTITUDE PRATIQUE

Toutes les femmes enceintes originaires d'Afrique, des Antilles ou d'un des pays cités précédemment doivent l'objet d'une recherche d'hémoglobinopathie par l'électrophorèse de l'hémoglobine dès la première consultation prénatale. Si elles sont porteuses du trait drépanocytaire, l'électrophorèse du conjoint devra être effectuée. Si les deux conjoints sont porteurs du trait, un conseil génétique devra être proposé.

Si la mère est porteuse d'une hémoglobinopathie majeure, la grossesse est à haut risque, elle nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Dans le meilleur des cas, les patientes connaissent leur maladie et sont suivies en dehors de la grossesse. Celle-ci devra être programmée après un bilan préconceptionnel. Ce bilan s'attachera à évaluer l'état clinique, radiologique et biologique de base [12] : recherche de lésions qui pourraient compliquer la grossesse (foyers infectieux dentaires, lithiases vésiculaires, ostéonécrose de hanches, infections urogénitales latentes, état cardiaque, état ophtalmique...), recherche d'insuffisance rénale biologique, des signes d'hémolyse et d'anémie chronique, d'hypersidérémie...

Des conseils seront donnés : éviter toute situation pouvant entraîner une hypoxie (travail pénible, états de fatigue importants, sport de compétition, la montagne) éviter le froid, facteur déclenchant des crises, consulter à la moindre anomalie : fièvre, douleur, fatigue inhabituelle, toux, brûlures urinaires, angoisse pouvant faire évoquer une embolie pulmonaire... Les arrêts de travail sont fréquents voire obli-

gatoires à partir de 28 semaines d'aménorrhée. La patiente doit s'hydrater, et plus particulièrement en période de chaleur, pour éviter l'hémoconcentration, facteur de thrombose.

La grossesse devra être suivie par un obstétricien habitué à cette pathologie en association avec le médecin référent pour les hémoglobinopathies. Ils feront intervenir d'autres spécialistes en fonction de l'évolution. La patiente devra avoir une consultation tous les 15 jours en alternance avec les deux médecins.

À chaque visite, l'état général sera évalué : évaluation de l'anémie, de l'hémolyse, des fonctions hépatiques et rénales. Les infections devront être traquées et plus particulièrement les infections urogénitales.

L'échographie obstétricale recherchera entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée une altération du doppler utérin. À partir de 28 semaines d'aménorrhée, l'échographie devra être mensuelle : évaluation de la croissance et des dopplers fœtaux.

Le déclenchement de l'accouchement n'est pas indispensable sauf si problème obstétrical. L'analgésie péridurale sera largement utilisée pour réduire le stress de l'accouchement et la consommation d'oxygène.

Au moment de l'accouchement (voie basse ou césarienne) des concentrés globulaires phénotypés devront être mis en réserve.

Les suites de couches représentent une période à haut risque. Les patientes devront être réchauffées, réhydratées, oxygénées. Une prévention des thromboses et de l'infection devra être systématique. Toute douleur thoracique devra faire évoquer un syndrome thoracique aigu ou une pneumopathie et devra faire pratiquer une radiographie des poumons. Dans notre équipe cette radiographie est systématique entre le 2^e et 4^e jour du post-partum. Une antibioprophylaxie systématique est conseillée pendant le travail.

CONCLUSION

La grossesse chez la drépanocytaire est une grossesse à haut risque. Le risque est d'autant plus élevé que le terrain sur lequel elle intervient est fragile, d'où l'intérêt de programmer la grossesse.

Sa prise en charge doit être pluridisciplinaire. Les complications devront être recherchées de façon systématique et traitées.

Avec les flux migratoires, les maladies parcourent la planète, les professionnels devront s'adapter pour éviter des catastrophes.

Bibliographie

1. Etienne-Julan M, Saint Martin C. Revue francophone des laboratoires, juin-juillet, 2005; 374: 61-66.
2. Breton-Glorius J, Reyes Fj, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. L'hématologie de Bernard Dreyfus. Médecine-Sciences, Flammarion, 1992.
3. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004; 11: 129-151.
4. Bernaudin F. Clinique et génétique de la drépanocytose. *Hématologie* 2003; tome 125-08: 476-482.
5. Nagel RL. Severity, pathology, epistatic effects and genetic markers in sickle cell anemia. *Semin hematol* 1991; 28: 180-201.
6. Adams RJ, Kutlar A, Mckie V. Alpha thalassaemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J hematol* 1994; 45: 279-282.
7. Platt et al. *NEJM* 1991.
8. Fort AT, Morrisson JC, Berreras L, Diggs LW, Fish SA. Counseling the patient with sickle cell disease about reproduction pregnancy outcome does not justify the maternal risk. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111: 324-327.
9. Lane PA. Sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 639-664.
10. Wayne AS et al. Transfusion management of sickle cell disease. *Bood* 1993; 81: 1109-1123.
11. Berkane N, Nizard J, Dreux B, Uzan S, Girot R. Drépanocytose et grossesse. Complications et prise en charge. *Path Biol* 1999; 47(1): 46-54.
12. Leborgne-Samuel Y, Kadhel PH, Ryan C, Vendittelli F. *La Revue du praticien* 2004; 54: 1578-1582.
13. Leborgne-Samuel Y, Janky E, Vendittelli F. Drépanocytose et grossesse: revue de 68 observations en guadeloupe. Travail original. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 86-93.
14. Fauroux B, Tamalet A, Demarquest P, Clement A. Pathophysiology of acute thoracic syndromes. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47(1): 26-30.
15. Fauroux B. Respiratory distress and drepanosis. *Arch Pediatr* 2000; 7 (1): 82 S – 86 S.
16. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1855-65.
17. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle cell disease. *Bood* 1997; 89 (5): 1787-92.
18. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330 (23): 1639-44.
19. Thomas AN, Pattison C, Serjeant G R. Causes of death in sickle cell disease in Jamaica. *Br Med J* 1982; 285: 633-636.
20. Attal JP, Latay-Pillet MC, Taurelle R. De l'intérêt des transfusions prophylactiques systématiques dans l'évolution des grossesses chez les drépanocytaires majeures. Étude de 63 accouchements en Guadeloupe. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 1987; 16: 787-793.
21. Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood Rev* 1995; 9: 154-164.
22. Howard RJ et al. 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: 947-951.
23. El-Shafei AM, Kaur Dhaliwal J, Kaur Sandhu A, Rashid Al-Sharqi M. Indications for blood transfusion in pregnancy with sickle cell disease. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 405-408.
24. Kim H C et al. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood* 1994; 83: 1136-1142.