

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

*DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME*

# SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR ET GROSSESSE

A propos de 8 cas et revue de la littérature



Mémoire présenté et soutenu par

**ANAÏS PLAYS**

Née le 21 juillet 1986

Directeur de mémoire : Docteur Françoise MECHINAUD

**PROMOTION 2004 – 2008**

---

# SOMMAIRE

---

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : GENERALITES.....	2
1 Définitions : .....	2
1.1 L'hémoglobine normale : .....	2
1.2 La génétique : .....	3
1.3 Les hémoglobinopathies : .....	5
1.3.1 Les anomalies de structure : .....	5
1.3.2 Les anomalies de synthèse : les thalassémies.....	5
2 Epidémiologie : .....	6
3 Diagnostic : .....	8
3.1 Hémogramme : .....	8
3.2 Electrophorèse de l'hémoglobine : .....	8
3.3 Test de falciformation d'EMMEL : .....	9
3.4 Test d'ITANO ou test de solubilité : .....	9
4 Physiopathologie : .....	9
4.1 Aspect moléculaire : .....	10
4.2 Aspect cellulaire : .....	10
4.3 Aspect vasculaire : .....	11
4.4 L'anémie : .....	11
5 Clinique : .....	11
5.1 Drépanocytose hétérozygote : .....	12
5.2 Drépanocytose homozygote (et syndromes drépanocytaires majeurs) : .....	12
5.2.1 L'enfance : .....	12
5.2.2 La vie adulte : .....	13
6 Traitement : .....	16
6.1 Traitement préventif : .....	16
6.2 Traitement curatif : .....	17
6.2.1 L'anémie : .....	17
6.2.2 Les crises vaso-occlusives (CVO) : .....	17

6.2.3	Le syndrome thoracique aigu (STA) : .....	18
6.2.4	Autres : .....	18
6.3	Perspectives d'avenir : .....	18
6.3.1	L'hydroxyurée : .....	18
6.3.2	La transplantation médullaire : .....	19
6.3.3	Recueil de sang de cordon : .....	19
6.3.4	Autres : .....	19
SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR ET GROSSESSE .....		20
1	Introduction : .....	20
2	Drépanocytose hétérozygote : .....	20
3	Effet de la grossesse sur la drépanocytose : .....	21
3.1	Anémie hémolytique : .....	21
3.2	Crises douloureuses vaso-occlusives : .....	21
3.3	Crises aiguës de déglobulisation : .....	21
3.4	Infections : .....	21
3.5	Autres : .....	22
4	Effet de la drépanocytose sur la grossesse : .....	22
4.1	Complications maternelles : .....	22
4.2	Complications fœtales : .....	23
5	Prise en charge : .....	23
5.1	Avant la grossesse : .....	23
5.2	Au cours de la grossesse : .....	24
5.2.1	Surveillance clinique : .....	24
5.2.2	Surveillance paraclinique : .....	24
5.2.3	Traitements et conseils : .....	25
5.2.4	Programme transfusionnel : .....	26
5.3	Pendant le travail et l'accouchement : .....	26
5.4	En post partum : .....	27
5.5	Spécificités : .....	28
5.5.1	Parité : .....	28
5.5.2	Grossesses multiples : .....	28
LE CONSEIL GENETIQUE .....		29

1	Introduction :	29
2	Etape préalable : l'étude génétique :	29
3	Période prénatale :	30
3.1	Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) :	30
3.2	Le diagnostic prénatal :	30
4	Période néonatale :	31
4.1	Le dépistage néonatal :	31
4.2	Communication des résultats :	32
PARTIE 2 : ETUDE DE DOSSIERS		33
1	Méthode :	33
2	Résultats :	33
2.1	Caractéristiques du groupe :	51
2.2	Antécédents :	51
2.2.1	Médicaux :	51
2.2.2	Obstétricaux :	51
2.3	Diagnostic anténatal :	51
2.4	Evolution de la grossesse :	52
2.4.1	Complications :	52
2.4.2	Transfusions :	52
2.5	Accouchement :	52
2.5.1	Terme et mode d'accouchement :	52
2.5.2	Le nouveau-né :	53
2.5.3	Délivrance :	53
2.6	Suites de couches :	53
DISCUSSION		54
1	Prise en charge de la grossesse :	54
1.1	Le suivi :	54
1.2	Les complications :	54
1.2.1	Maternelles :	54
1.2.2	Fœtales :	55
1.3	Le programme transfusionnel :	56

2	Issues de la grossesse :.....	57
2.1	Mode d'accouchement : .....	57
2.2	Poids de naissance :.....	57
2.3	Le post-partum : .....	58
3	Le diagnostic anténatal : .....	58
4	Le diagnostic néonatal :.....	59
5	Période post-natale : l'enfance : .....	60
6	L'information et la prévention :.....	61
7	Prise en charge de la maladie hors grossesse :.....	61
7.1	La greffe de sang de cordon :.....	61
7.2	L'hydroxyurée :.....	62
8	La sage-femme et la drépanocytose :.....	62
	CONCLUSION .....	63
	BIBLIOGRAPHIE .....	64

---

## INTRODUCTION

---

Les recherches concernant la drépanocytose ont considérablement évolué depuis un siècle. En 1910, Herrick, un médecin de Chicago était le premier à décrire des cellules en forme de faucille dans un échantillon de sang d'un étudiant provenant de Grenade, introduisant le terme de « *sickle cell anemia* ». C'est en 1949 que Pauling, Itano, Singer et Wells ont démontré que la drépanocytose était une maladie de l'hémoglobine. Depuis, les connaissances se sont étoffées, les traitements ont progressé [3], [43], [48]. Notre mémoire a donc pour but d'en décrire l'état actuel.

Notre première partie sera d'abord consacrée aux généralités concernant la drépanocytose, ainsi que sur les autres hémoglobinopathies pouvant s'y associer, notamment les thalassémies. Nous y développerons la physiopathologie, le diagnostic, la clinique et les traitements.

Le deuxième volet de la première partie concernera l'association de la drépanocytose à la grossesse, avec sa prise en charge spécifique.

Enfin nous terminerons la première partie par un volet sur le conseil génétique et les différentes méthodes de diagnostic : pré-implantatoire, anténatal et néonatal.

Dans une deuxième partie, nous étudierons 8 dossiers du CHU de Nantes correspondant à 10 grossesses, que nous avons obtenu grâce aux praticiens ayant suivi ces femmes et au laboratoire d'hématologie s'occupant spécifiquement des électrophorèses de l'hémoglobine. Quel a été le retentissement de la drépanocytose sur ces grossesses ? Comment ont-elles été prises en charge ? Peut-on mettre en évidence des différences ? Mais aussi, quelle place occupe la sage-femme dans l'accompagnement de ces patientes ?

La discussion cherchera donc à mettre en avant les évolutions de prises en charge de cette maladie associée à la grossesse, en comparant les résultats de notre étude descriptive avec les données de la littérature.

---

# PARTIE 1 : GENERALITES

---

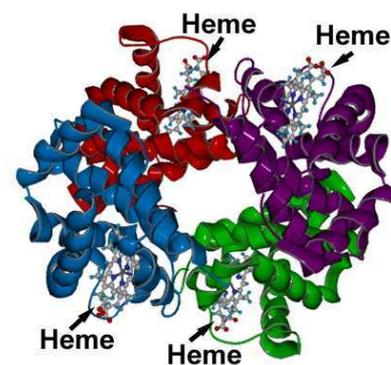
## 1 Définitions :

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine aboutissant à la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, et qui se transmet sur le mode autosomique récessif [1]. Très présente dans les populations d'origine sub-saharienne, elle se répand de nos jours sur tous les continents en raison des mouvements de populations. Elle se manifeste notamment par une anémie hémolytique chronique, des phénomènes vaso-occlusifs et une susceptibilité infectieuse particulière. L'évolution de sa prise en charge a considérablement modifié son pronostic, la médiane de l'espérance de vie étant de nos jours de plus de 40 ans.

### 1.1 L'hémoglobine normale :

[19], [29], [35], [48]

Les hémoglobines humaines appartiennent à la superfamille des globines. Contenues dans les globules rouges, leur principal rôle est celui du transport de l'oxygène, de la périphérie vers les tissus, ainsi que le transport du dioxyde de carbone. Comme chez tous les vertébrés, l'hémoglobine forme un tétramère constitué de deux types de sous-unités, formées chacune par le repliement de huit hélices de globines autour d'une molécule d'hème (*Image 1*).



*Image 1 : molécule d'hémoglobine*

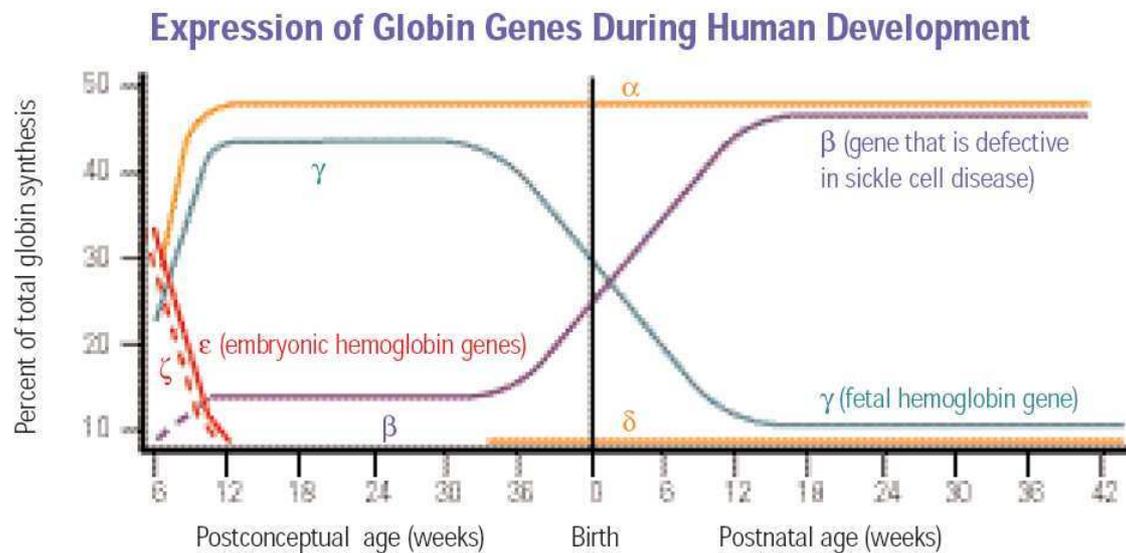
La molécule d'hème est définie comme une ferro-protoporphyrine qui possède en son centre un atome de fer sous forme réduite ( $Fe^{++}$ ), la forme oxydée ( $Fe^{+++}$ ) étant impropre au transport d'oxygène. Chez l'homme, on distingue :

- La sous-unité  $\alpha$  : constituée de 141 résidus d'acides aminés. La chaîne  $\zeta$  fait partie de cette famille et apparaît avant la chaîne  $\alpha$ .
- La sous-unité  $\beta$  : constituée de 146 résidus d'acides aminés. Les chaînes  $\epsilon$  et  $\gamma$  (ou fœtales) sont de type  $\beta$ .

Il existe plusieurs types d'hémoglobines qui se succèdent au cours de la vie, pouvant être présentes simultanément. Ceux-ci sont définis en fonction de la nature des sous-unités. On note chez l'homme deux périodes d'évolution : le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, et celui de la vie fœtale à la vie adulte.

- Vie embryonnaire : présence de trois types d'hémoglobine grâce à deux types de chaînes  $\alpha$  et deux types de chaînes  $\beta$  : Hb Gower 1 ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ), Hb Gower 2 ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ) et Hb Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ).

- Hémoglobine fœtale HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ): détectable à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine de vie embryonnaire. Constituée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\gamma$ , elle représente  $80 \pm 4$  % de l'hémoglobine totale à 1 mois de vie,  $28 \pm 4,5$  % vers 8-10 mois pour atteindre  $9 \pm 3$  % à 2 ans. Les chaînes  $\gamma$  sont progressivement remplacées par les chaînes  $\beta$  de l'adulte. Chez l'adulte, elle correspond à moins de 1 % de l'hémoglobine totale, sachant que sa présence est normale en cours de grossesse.
- Hémoglobine adulte HbA. Elle est constituée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$ , la présence des 2 chaînes étant indispensable pour réaliser une oxygénation correcte des tissus. Elle constitue 96 à 98 % de l'hémoglobine totale chez l'adulte.
- Hémoglobine HbA<sub>2</sub>. Elle est constituée de chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\delta$ . Le gène  $\delta$  s'exprime très peu, l'hémoglobine A<sub>2</sub> n'ayant pas de fonction particulière. Elle constitue moins de 3,5 % de l'hémoglobine totale chez l'adulte.



*Image 2 [48] : Expression des hémoglobines au cours du développement.*

Cette évolution se caractérise par une modification du lieu de l'érythropoïèse :

- Vie embryonnaire : sac vitellin.
- Vie fœtale : foie et rate.
- Vie adulte : moelle osseuse.

### **1.2 La génétique :**

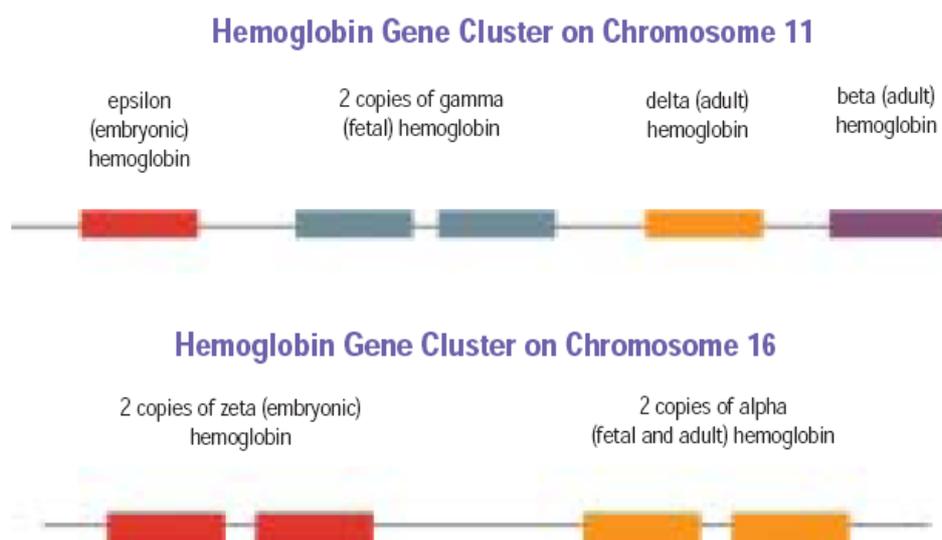
[1], [37], [38]

La synthèse de la sous-unité  $\alpha$  est sous le contrôle du chromosome 16, et celle de la sous-unité  $\beta$  dépend du chromosome 11 (voir image 3) :

- 2 gènes par chromosomes donc 4 gènes  $\alpha$  exprimés.
- 2 gènes par chromosomes donc 4 gènes  $\gamma$  : pour l'HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ )

- 1 gène par chromosome donc 2 gènes  $\delta$  : pour l'HbA<sub>2</sub> ( $\delta_2\alpha_2$ )
- 1 gène par chromosome donc 2 gènes  $\beta$ .

La drépanocytose se manifeste par la production d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (l'hémoglobine normale étant l'hémoglobine A). Elle se transmet sur le mode mendélien autosomique récessif. La mutation engendrée par cette maladie se trouve sur le chromosome 11, au niveau du 6<sup>ème</sup> codon de la chaîne  $\beta$  de la globine, entraînant la substitution d'un acide glutamique par une valine sur la protéine (GAG => GTG), due à la substitution d'une adénine par une thymine. Dans la drépanocytose S/C, l'acide glutamique en position 6 sera lui remplacé par une lysine (hémoglobine C).



*Image 3 [48] : Gènes des différentes hémoglobines sur les chromosomes 11 et 16, approximativement dans leur ordre d'apparition.*

Il existe plusieurs génotypes qualifiant plusieurs types de drépanocytose :

- La drépanocytose hétérozygote ou trait drépanocytaire.
- Les syndromes drépanocytaires majeurs :
  - o Drépanocytose homozygote S/S
  - o Hétérozygotie composite : S/C, S/ $\beta^+$ , S/ $\beta^o$ . Ces patients ont une maladie habituellement atténuée par rapport aux patients SS.

<b>Hétérozygote</b>		<b>Homozygote</b>
<b>Associé à une thalassémie :</b>		
<b>S/A</b>	<b>S/<math>\beta^+</math></b>	<b>S/S</b>
<b>S/C</b>	<b>S/<math>\beta^o</math></b>	

- Les autres associations : L'HbS peut s'associer à d'autres hémoglobines anormales : HbDPunjab, HbLepore, HbOArab ..., les sujets atteints étant également malades.

### **1.3 Les hémoglobinopathies :**

[31], [39]

Il existe 2 grands types d'hémoglobinopathies, celles-ci pouvant être associées :

#### **1.3.1 Les anomalies de structure :**

Ce sont des hémoglobinopathies qualitatives, dues à des mutations ponctuelles du gène de la  $\beta$ -globine de façon majoritaire (les variants de l' $\alpha$ -globine sont très rares), entraînant la production d'une chaîne de globine anormale : dans la drépanocytose, l'hémoglobine anormale est l'hémoglobine S. Dans les hétérozygoties composites, l'hémoglobine S peut-être associée à l'hémoglobine C, celle-ci étant typique du Bénin. Nous pouvons ici citer d'autres hémoglobines anormales comme la D (remplacement de la lysine en 19 par une asparagine), tout particulièrement présente en Inde, ou la E (remplacement de la lysine en 26 par un acide glutamique) que l'on retrouve majoritairement en Asie du Sud Est. Ces mutations entraînent des différences de charges de la protéine d'hémoglobine, modifiant leur migration à l'électrophorèse et permettant leur diagnostic, celle-ci étant détaillée par la suite.

#### **1.3.2 Les anomalies de synthèse : les thalassémies.**

Ce sont des hémoglobinopathies quantitatives c'est-à-dire qu'il existe un déficit partiel ou complet de production des chaînes de globine, celles-ci étant par ailleurs normales. Le déficit peut concerner une ou plusieurs chaînes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ - $\gamma$  et  $\gamma$ ). Les plus fréquentes et les plus graves sont les thalassémies  $\alpha$  et  $\beta$ .

##### **1.3.2.1 L' $\alpha$ thalassémie :**

Transmise sur le mode autosomique récessif, elle touche les populations originaires de Chine du Sud, du Sud Est asiatique, d'Afrique Noire, d'Arabie Saoudite et d'Europe (Grèce et Italie). Elle se manifeste par une production en excès de chaîne  $\beta$  et  $\gamma$ , entraînant un déficit en HbA, HbA2 et HbF. A l'origine de la pathologie, une délétion de 1, 2, 3 ou 4 gènes  $\alpha$  :

- 1 seul gène : porteur sain ou thalassémie silencieuse. 75 % d' $\alpha$ -globine est produite.
- 2 gènes : thalassémie mineure. 50 % de production d' $\alpha$ -globine. On distinguera alors deux situations en ce qui concerne la descendance de l'individu : absence des deux gènes sur le même chromosome ou absence d'un gène par chromosome.
- 3 gènes : thalassémie sévère. On a excès de production de chaîne  $\beta$  formant un tétramère  $\beta$  4. C'est l'hémoglobine H, à l'origine d'anémies microcytaires hémolytiques sévères, dues à l'instabilité de cette protéine.
- 4 gènes : forme létale in utéro.

Notons que les formes mineures n'ont pas de retentissement sur la grossesse.

### 1.3.2.2 La $\beta$ thalassémie :

Plus fréquente que l' $\alpha$  thalassémie, elle touche les populations du pourtour du bassin méditerranéen, d'extrême Orient, d'Afrique Noire (formes modérées) et d'Amérique du Nord. Transmise sur le mode autosomique dominant, elle correspond à la synthèse de chaînes  $\delta$  et  $\gamma$  en excès. On note donc une augmentation de l'HbA2 et de l'HbF avec un déficit en HbA non compensé. La délétion ponctuelle entraîne une multitude d'expressions en fonction du lieu où elle se trouve, allant du codage complet de la protéine (mutation en fin de gène) à l'absence totale (mutation au début). Notons des formes de sévérité variable selon l'importance de diminution de synthèse :

- Chaque gène  $\beta$  peut être  $\beta^\circ$  : il ne fonctionne pas.
- Chaque gène  $\beta$  peut-être  $\beta^+$  : il fonctionne un peu.

La forme homozygote est quasi-incompatible avec une grossesse, le décès survenant chez les personnes atteintes aux alentours de 8-10 ans suite à l'anémie, aux troubles cardiovasculaires, aux troubles de la croissance et aux infections. Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques (splénomégalie exceptionnelle). Biologiquement, on constate une augmentation du nombre de globules rouges, une microcytose et une hypochromie.

## 2 Epidémiologie :

[1], [3], [28], [30], [44], [46]

La fréquence de drépanocytose en France augmente du fait des migrations. L'hémoglobine S est aujourd'hui la plus fréquente des anomalies génétiques dans notre pays. On estime entre 6000 et 7000 le nombre de drépanocytaires sur le territoire. Chaque année il naît 320 nouveau-nés atteints, dont 250 en Ile-de-France. Le nombre de porteurs du trait drépanocytaire dans le monde est estimé à 50 millions d'individus. Malgré son caractère ubiquitaire, la drépanocytose est une hémoglobinopathie qui frappe avec prédilection les sujets de « race » noire. C'est par exemple la maladie génétique la plus fréquente en Guadeloupe, avec 1 naissance sur 260 et 12 % de transmetteurs. Au Togo, 16 % de la population est atteinte, dont 3 % d'homozygotes, posant un réel problème de santé publique devant la morbidité qu'elle engendre. On peut noter une correspondance flagrante entre les zones à forte prévalence d'HbS et la répartition du paludisme. En effet, le trait drépanocytaire confère une résistance relative à l'infection palustre par *Plasmodium falciparum*. Les plus hautes fréquences de l'HbS se trouvent donc dans une zone comprise entre le dixième parallèle nord et le quinzième parallèle sud. Cette zone qui s'étend du sud du Sahara à la rivière du Zambèze a été baptisée « ceinture sicklémique » par Lehmann.

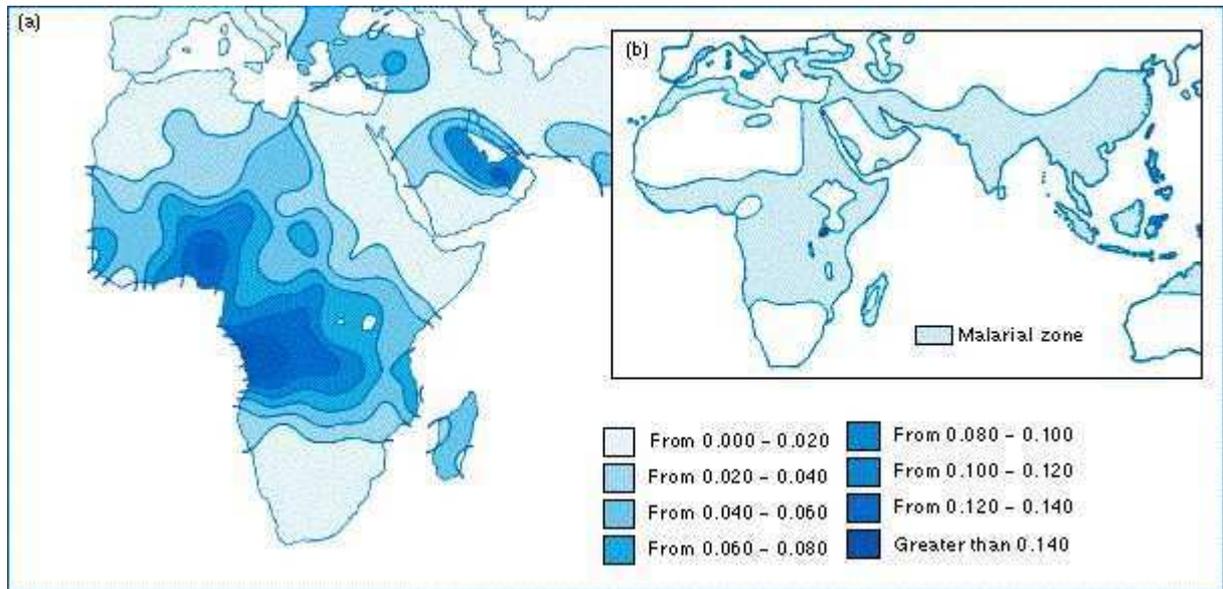


Image 4 : Comparaison de la répartition de la drépanocytose et du paludisme en Afrique.

Les pays où la fréquence de la drépanocytose est importante sont définis par l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant) comme :

- Les départements d'Outre-Mer, Antilles, Guyane, Réunion
- Tous les Pays d'Afrique Noire, Cap Vert.
- Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord.
- Inde.
- Océan Indien, Madagascar, Ile Maurice, Comores.
- Afrique du Nord, Algérie, Tunisie, Maroc.
- Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie.
- Moyen Orient, Liban, Syrie, Yémen, Arabie Saoudite, Oman.

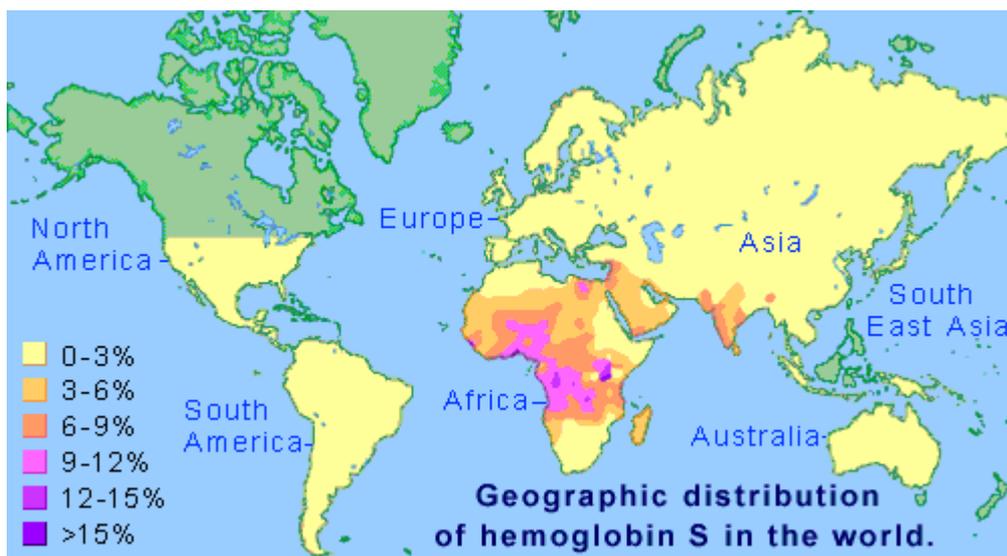


Image 5 : Carte de répartition de l'hémoglobine S dans le monde (1999).

Il est donc nécessaire que toute femme en âge de procréer, originaire d'une ethnie à risque, puisse bénéficier d'une recherche d'hémoglobine anormale et d'un trait  $\beta$ -thalassémique.

### **3 Diagnostic :**

[28], [31], [38]

Le pronostic d'un syndrome drépanocytaire majeur étant d'autant plus favorable que sa prise en charge est précoce, il est impératif d'en faire le diagnostic le plus tôt possible. L'idéal est à la naissance grâce au dépistage néonatal ; dans le cas contraire, plusieurs méthodes sont disponibles.

#### **3.1 Hémogramme :**

Examen de base, il permet déjà d'orienter vers un type de drépanocytose en fonction des normes moyennes, notamment du taux d'hémoglobine. En effet, un patient drépanocytaire hétérozygote aura un hémogramme normal, tant au niveau de la lignée érythrocytaire que des lignées leucocytaires ou plaquettaires. En revanche on note des modifications importantes chez les patients porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur (voir Tableau 1) : anémie le plus souvent macrocytaire, taux d'hémoglobine autour de 6 à 9 g/dl, réticulocytose élevée, hyperleucocytose, ... La profondeur de l'anémie et l'importance de l'hyperleucocytose sont des facteurs pronostics de la maladie.

#### **3.2 Electrophorèse de l'hémoglobine :**

Elle permet une orientation diagnostique en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente des hémoglobines normales, celle-ci se faisant selon la charge électrique et le poids moléculaire des protéines. La différence de migration permet aussi de distinguer les statuts homozygotes des statuts hétérozygotes, ainsi que la présence éventuelle d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée (autre mutation ou thalassémie). D'une manière générale, avant de réaliser une électrophorèse, il faudra toujours s'inquiéter d'une éventuelle transfusion antérieure, qui viendrait modifier l'orientation diagnostique. Cet examen sera donc réalisé à 3 mois de la dernière transfusion, permettant ainsi l'élimination totale de tous les globules rouges du donneur. En technique, le sang veineux est prélevé sur anticoagulant, permettant la réalisation de l'hémogramme avec le même tube. Il existe 2 méthodes d'électrophorèse (illustrées en Annexe 3):

- L'électrophorèse en gel alcalin et gel acide : ancienne méthode. Le sang est lavé en eau physiologique et les hématies sont lysées, pour permettre l'étude de l'hémoglobine.

- L'électrophorèse capillaire : analyse automatisée réalisée en 20 minutes, nécessitant une préparation moins importante du sang. Les résultats sont présentés sous forme d'une courbe et permettent de superposer les résultats du patient à une courbe de référence.

	S/S	S/C	S/ $\beta^0$	S/ $\beta^+$	A/A	A/S
<b>Hémoglobine</b>	7-9	10-12	7-9	9-12	12-17	
<b>VGM</b>	80-100	80-100	70-90	70-90	80-100	
<b>Réticulocytes (x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	200-600	100-200	200-400	100-300	30-100	
<b>Electrophorèse Hb (%)</b>						
A	0	0	0	1-25	97-98	55-60
A2	2-3	2-3	4-6	4-6	2-3	2-3
S	77-96	± 50	80-90	55-90	0	40-45
C	0	± 50	0	0	0	0
F	2-20	< 5	5-15	5-15	< 2	< 2

*Tableau 1. Caractéristiques des syndromes drépanocytaires majeurs [1] (homozygote S/S, hétérozygote composite S/C et S associé à une  $\beta$ -thalassémie) comparés à un sujet sain A/A et un sujet drépanocytaire hétérozygote A/S.*

### **3.3 Test de falciformation d'EMMEL :**

Il s'agit d'incuber les hématies dans un milieu dépourvu d'oxygène. Cela a pour conséquence d'entraîner le phénomène de falciformation et ainsi de faire apparaître les drépanocytes. Cet examen fait partie des tests réalisés en pratique courante qui permettent le dépistage rapide des drépanocytaires hétérozygotes.

### **3.4 Test d'ITANO ou test de solubilité :**

Il s'agit d'un test de précipitation de l'HbS en milieu réducteur : l'hémoglobine S, réduite par action d'hydrosulfite de sodium, précipite dans une solution de phosphate. Ce test n'est pas spécifique car d'autres hémoglobines, plus rares peuvent également précipiter.

## **4 Physiopathologie :**

[1], [9], [31]

Le globule rouge normal est un disque biconcave sans noyau présentant une grande déformabilité (pouvant aller dans des vaisseaux de diamètre inférieur au sien) et une grande plasticité (il retrouve sa forme normale après avoir été déformé). Sa durée de vie normale est de 120 jours.

#### **4.1 Aspect moléculaire :**

L'hémoglobine S est capable de polymériser, les globules rouges d'un patient drépanocytaire prenant à ce moment la forme d'une faucille (falciformation), d'où le terme *sickle-cell anemia* des Anglo-Saxons. La polymérisation de l'hémoglobine se produit lorsque l'hémoglobine est désoxygénée, soit une PaO<sub>2</sub> approximative de 40 mmHg. Elle dépend de la composition et de la concentration des hémoglobines dans le globule rouge (l'HbF possède une action inhibitrice de la polymérisation lorsqu'elle atteint une proportion supérieure ou égale à 20 %), ainsi que d'autres facteurs tels que la saturation en oxygène, la température, l'équilibre ionique ou la teneur en 2-3 di-phosphoglycérate (2-3 DPG), petite molécule agissant sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. **En pratique, un sujet atteint de drépanocytose devra donc éviter à tout prix ces situations entraînant la polymérisation de l'hémoglobine : le froid, l'altitude, la déshydratation, ...**

Ce processus de falciformation est réversible mais devient rapidement autocatalytique si les conditions perdurent. Elle a de nombreuses conséquences : le globule rouge présente une réduction de déformabilité, ainsi qu'une augmentation de sa rigidité, favorisant l'accumulation dans la microcirculation. Ces modifications sont à l'origine d'une augmentation de la viscosité sanguine, avec rupture et fragmentation des érythrocytes à l'origine d'un **état anémique chronique**.

#### **4.2 Aspect cellulaire :**

La déshydratation des globules rouges est un phénomène important de la constitution de l'anémie et de la diminution de la durée de vie érythrocytaire : elle entraîne une diminution de la fluidité du sang car génère des globules rouges de densité élevée. En effet lors des phases de désoxygénation, les échanges ioniques s'en retrouvent perturbés, favorisant la perte d'eau et de chlore dans le milieu extracellulaire. Parallèlement, ces échanges entraînent l'entrée de calcium en quantité importante dans le globule rouge, celui-ci étant corrélé à la densité cellulaire. A chaque épisode de falciformation la concentration intra-érythrocytaire de calcium augmente donc. Il a été prouvé un délai variable (*delay time*) d'un globule rouge à l'autre lorsqu'ils sont soumis à une PO<sub>2</sub> basse, dans le phénomène de polymérisation puis de falciformation. En effet, le facteur principal influençant ce délai est la concentration en hémoglobine : lorsqu'elle augmente, le délai est réduit, d'où la nécessité d'une bonne hydratation cellulaire pour l'allonger au maximum. L' $\alpha$ -thalassémie, la carence en fer et le taux élevé d'HbF ont eux un effet bénéfique sur le délai.

D'autre part, l'instabilité de l'HbS et sa tendance à polymériser induisent des altérations structurales et fonctionnelles de la membrane du globule rouge, favorisant leur séquestration

et leur destruction par les macrophages. Elles entraînent aussi une adhésion anormale aux cellules endothéliales, favorisant l'occlusion et l'hémolyse. Notons aussi chez les sujets drépanocytaires l'existence de nombreuses modifications de l'hémostase entraînant un état d'hypercoagulabilité : la survenue de complications thrombotiques doit faire rechercher un terrain génétique de thrombophilie. **En pratique, cette adhésion anormale des globules rouges entraînant l'occlusion des petits vaisseaux est à l'origine des crises vaso-occlusives douloureuses (CVO) typiques des sujets drépanocytaires.**

#### **4.3 Aspect vasculaire :**

Les modifications d'adhésion endothéliale entraînant un ralentissement de la vitesse sanguine, augmentent la fréquence des crises vaso-occlusives, laissant davantage le temps à l'hémoglobine S de polymériser. Les réticulocytes présents de façon abondante chez les sujets drépanocytaires entrent aussi en ligne de compte : l'hypothèse actuelle est celle d'un rôle péjoratif de ces hématies jeunes, celles-ci exprimant davantage de facteurs d'adhésion à l'endothélium. D'autres facteurs entrent en jeu : les garrots, la malposition, les infections et inflammations (toujours se méfier d'une fièvre) et le froid. **Les phénomènes vaso-occlusifs sont les plus précoces et les plus fréquents dans la rate, conduisant à une asplénie fonctionnelle vers 4-6 ans chez les sujets S/S, facteur de risque majeur d'infection.**

#### **4.4 L'anémie :**

Dans la drépanocytose, nous sommes en présence d'une anémie hémolytique intra-vasculaire et intra-tissulaire régénérative mais partiellement compensée. Un globule rouge SS a ainsi une durée de vie moyenne dans la circulation de 12,6 jours (30-60 jours au total contre 100-120 jours) contre 25-30 jours pour un globule rouge normal. La réponse érythropoïétique du drépanocytaire SS est insuffisante. L'hémolyse est d'environ 10 % de la masse érythrocytaire par jour chez les homozygotes, mais nettement atténuée chez les formes S/C ou S/ $\beta$ + modérées. Cette hémolyse est probablement reflétée par le taux de lactico-déshydrogénases (LDH) plasmatiques : on sait que le dosage des LDH est un élément majeur d'appréciation de la sévérité des événements vaso-occlusifs.

## **5 Clinique :**

[1], [8], [10], [11], [13], [17], [18], [19], [22], [23]

La vaso-occlusion joue un grand rôle dans les manifestations cliniques de la drépanocytose.

### **5.1 Drépanocytose hétérozygote :**

Les patients porteurs de drépanocytose hétérozygote se portent en majorité bien, l'hémoglobine A majoritaire dans le globule rouge inhibant la polymérisation de l'HbS. La principale prise en charge de leur maladie consiste à prévenir les situations à risque d'hypoxémie : interdiction de faire de la plongée sous-marine ou d'aller en altitude. En effet, la falciformation apparaît pour une PaO<sub>2</sub> de 15-20 mmHg contre 40 mmHg dans la drépanocytose homozygote, situation rarement rencontrée dans la pratique clinique. Dans certains cas peuvent survenir des infarctus spléniques ou des hématuries macroscopiques. L'anesthésie chez ces patients ne pose aucun problème particulier.

### **5.2 Drépanocytose homozygote (et syndromes drépanocytaires majeurs) :**

La présentation clinique de la maladie dépend du type de drépanocytose (influence génétique), de l'âge du malade et notamment du taux résiduel d'HbF qui a un effet protecteur sur les accidents aigus. De même l'environnement joue un rôle considérable. En effet, un patient drépanocytaire SS aura des manifestations tout particulièrement au niveau du cerveau, des os et de la rate ; un patient SC aura davantage de manifestations ophtalmologiques et osseuses, par contre les crises douloureuses sont plus rares et souvent lors des grossesses. Il n'est donc pas rare de faire le diagnostic de drépanocytose SC chez une femme à cette occasion. Dans tous les cas, un bilan complet de la maladie sera à réaliser tous les ans dès l'enfance, afin d'évaluer les différentes complications et mettre en place d'éventuels traitements au long court.

#### **5.2.1 L'enfance :**

Les enfants sont asymptomatiques dans les premiers mois de vie, le taux d'HbF étant encore important : lorsque le taux d'HbF est supérieur à 20 % elle a la capacité d'inhiber la polymérisation de l'HbS. Les premières complications surviennent entre 2 mois et 2 ans (5-6 mois en moyenne).

Plus tard, on constate une pâleur, un ictère, une hépato-splénomégalie. La croissance staturo-pondérale est normale mais les sujets sont volontiers maigres. Des manifestations cliniques graves peuvent survenir dès 3 mois, les 5 premières années de vie constituant une période où le pronostic vital est clairement mis en jeu.

Les principales complications sont :

- **Les infections, première cause de décès chez l'enfant**, en particulier les infections à pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), suivies par les infections à *Haemophilus influenzae* qui justifient une prophylaxie dès la naissance par pénicilline V 50 000

UI/Kg/j et une prise en charge précoce de toute fièvre. **FIEVRE = HOSPITALISATION = ANTIBIOTIQUES** (ceftriaxone - Rocéphine<sup>®</sup> - ou céfotaxime - Claforan<sup>®</sup>). Le risque de méningite à pneumocoque est 68 fois supérieur chez un enfant drépanocytaire comparé à un sujet du même âge et de la même ethnie. Le vaccin conjugué antipneumococcique est donc plus que recommandé : il s'agit d'un vaccin 7 valences, le Prevenar<sup>®</sup>, à débiter dès l'âge de 2 mois.

- Les séquestrations spléniques aiguës (augmentation de la taille de la rate de 2 cm et chute de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dl) responsables de l'anémie la plus fréquente et la plus grave à cet âge. On note un stade de disparition fonctionnelle de la rate vers 4-6 ans chez les enfants présentant une drépanocytose homozygote.
- Les crises douloureuses de fréquence et sévérité variables. Chez l'enfant le syndrome pied - main est caractéristique. Il correspond à une dactylite par infarctus de la moelle hématopoïétique des métacarpes, métatarses et phalanges. Il constitue un mode de révélation fréquent de la drépanocytose.
- Un autre problème dominant est le développement dans l'enfance de la vasculopathie cérébrale.

A l'adolescence, les CVO osseuses hyperalgiques dominent la symptomatologie. On note également plus rarement des accidents vasculaires cérébraux et syndromes thoraciques aigus, de pronostic sévère. D'une manière générale, l'amélioration de la prise en charge pédiatrique permet à la très grande majorité d'enfants d'atteindre l'âge adulte dans les pays occidentaux.

### **5.2.2 La vie adulte :**

Chez l'adulte, des atteintes chroniques peuvent se développer :

#### **5.2.2.1 L'anémie :**

Il s'agit d'une anémie chronique, le taux d'hémoglobine devant par conséquent toujours être **interprété en fonction du taux de base du patient**. On note des épisodes d'anémie aiguë sévère pouvant engager le pronostic vital (taux inférieur de 2g/dl par rapport au taux de base). L'hyper-hémolyse se traduit cliniquement par un ictère à bilirubine libre, qui s'observe davantage lorsque le sujet est plus âgé. L'anémie est en général bien tolérée, l'hémoglobine S libérant plus facilement son oxygène. Elle peut toutefois être aggravée par :

- Toute situation inflammatoire, ralentissant la production érythrocytaire médullaire.
- Une carence en folates fréquente secondaire à l'anémie hémolytique.
- Les déficits en fer.
- Les crises d'érythroblastopénies, le plus souvent dues au Parvovirus B 19.

- Le syndrome de séquestration splénique, caractérisée par un séquestre rapide d'une grande partie de la masse érythrocytaire dans la rate (plus rare chez l'adulte).
- Un accident transfusionnel suite à une allo-immunisation.
- Une nécrose médullaire étendue.

Notons qu'un épisode de fièvre associée à l'anémie doit faire penser à une crise de paludisme en fonction du contexte (séjour en zone impaludée, ...)

#### **5.2.2.2 Les douleurs :**

Les crises vaso-occlusives sont notamment des douleurs musculo-squelettiques liées à l'ischémie ou à la nécrose ostéomédullaire : la vascularisation est alors diminuée ou arrêtée. C'est la principale cause de morbidité chez ces patients, la mortalité augmentant avec le nombre de crises. Les crises surviennent davantage chez les patients S/S et S/ $\beta^0$  que chez les patients S/C et S/ $\beta^+$ . Les CVO sont la 1<sup>ère</sup> cause d'hospitalisation chez ces patients.

#### **5.2.2.3 Les manifestations ostéoarticulaires :**

Elles comprennent notamment les infarctus osseux (os longs, rachis, côtes, sternum, crâne) et médullaires (os longs surtout). La sensibilité accrue aux infections des patients drépanocytaires justifient les ostéomyélites et arthrites septiques. Notons que l'ostéomyélite est aujourd'hui rare dans les pays occidentaux mais encore fréquente en Afrique, et touche préférentiellement l'enfant. Elle est parfois multifocale ; les germes mis en cause sont les salmonelles, le staphylocoque et l'*Hæmophilus*. Nous pouvons citer également d'autres complications comme l'ostéonécrose aseptique (épaule, hanche, vertèbre, ...), les dactylites, l'hyper-uricémie (la crise de goutte est rare), ainsi que l'hémarthrose (rare).

#### **5.2.2.4 Les complications pulmonaires :**

Principalement le syndrome thoracique aigu (STA). Il est la principale cause de décès et la deuxième cause d'hospitalisation chez l'adulte. Il correspond à une douleur thoracique associée à une symptomatologie pulmonaire (dyspnée, toux, expectorations), ainsi que des signes radiologiques. Il ressemble au tableau d'une pneumonie infectieuse avec fièvre, infiltrats radiologiques et détresse respiratoire, et est associé à une CVO dans 80 % des cas. Certains événements ont une influence défavorable sur son évolution, comme les CVO, la fièvre, la grossesse,... L'évolution peut se faire vers un poumon drépanocytaire chronique. Les autres manifestations pulmonaires sont l'insuffisance respiratoire chronique, l'hypoxie chronique et l'hypertension artérielle pulmonaire.

### 5.2.2.5 Les autres complications :

- Dermatologiques : ulcères de jambe, infection des ulcères... (favorisées par l'environnement socio-économique).
- Neurologique centrale : cause majeure de morbidité liée aux risques d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et les hémorragies intracrâniennes (HIC). L'infarctus cérébral touche davantage les jeunes de moins de 20 ans, alors que l'hémorragie atteint plutôt les plus de 20 ans. On estime que 11 % des patients drépanocytaires souffrent avant l'âge de 20 ans d'une attaque cérébrale manifeste.
- Infectieuses : risque important des septicémies et méningites à pneumocoque. En effet, les séquestrations spléniques altèrent les fonctions de défense de la rate. Le deuxième risque infectieux est l'ostéomyélite, liée à une bactériémie (germes en cause : salmonelles, staphylocoques, colibacilles) associée à une vaso-occlusion, entraînant le développement du germe dans cette zone.
- Rétiniennes : dues à l'occlusion des petits vaisseaux et à une néo-vascularisation. L'oblitération de l'artère centrale de la rétine provoque l'amaurose (perte complète de la vue sans altération des milieux de l'œil). Il existe la rétinopathie drépanocytaire non proliférante (vision non atteinte) et proliférante (baisse aiguë de la vision jusqu'à cécité).
- Sexuelles : le priapisme (impossibilité douloureuse de détumescence de la verge). Il est à risque de lésions péniennes irréversibles expliquant les dysfonctions érectiles ultérieures. Il touche 6 % des enfants et 42 % des adultes.
- Rénales : elles sont variées, précoces et infra-cliniques. Il s'agit d'anomalies tubulaires, d'hyposthénurie (incapacité à concentrer les urines), de glomérulopathies, d'insuffisance rénale, d'hématurie et nécrose papillaire (défaut de perfusion des artères rénales), accentuant encore plus le risque de déshydratation. Une protéinurie isolée dans la drépanocytose est un marqueur d'anormalités rénales. L'insuffisance rénale chronique est la seconde cause de mortalité après les accidents vasculaires cérébraux chez les patients drépanocytaires âgés en Jamaïque.
- Cardiaques : présentes dès l'enfance. Souvent une cardiomyopathie dilatée, un souffle, une cardiomégalie radiologique ou des anomalies électro cardiographiques.
- Digestives et hépatobiliaires : lithiase biliaire (principale complication abdominale de la drépanocytose), atteinte hépatique (hépatomégalie fréquente),
- Atteinte de l'oreille interne : syndrome vestibulaire, surdité.

Le défaut de perfusion chronique de certains organes est à l'origine de leur nécrose ou de leur dégénérescence.

## 6 Traitement :

[1], [20], [37]

### 6.1 Traitement préventif :

Le traitement conventionnel et la prévention des complications par une information claire et la mise en œuvre de moyens simples occupent une grande place dans le traitement de la drépanocytose. Elle consiste à éviter l'hypoxie, la formation du drépanocyte ne se faisant que lors de la désaturation en oxygène du globule rouge. Ces situations à risque sont : le froid, la douleur, le choc, l'infection, ... La prévention consiste aussi en une hydratation quotidienne majorée lors d'efforts sportifs, de fortes chaleurs ou de signes précurseurs d'une crise, une surveillance du poids, de la kinésithérapie respiratoire, ...

La période la plus importante est la période néonatale et l'enfance, où l'information délivrée aux parents est primordiale. Il sera réalisé une antibiothérapie et des vaccinations :

- Prévention des septicémies graves grâce au vaccin conjugué anti-pneumocoque 7 valences = le Prévenar<sup>®</sup>. Le schéma vaccinal est une première injection à 2 mois, puis 3 et 4 mois suivi d'un rappel entre 16 et 18 mois. Les autres vaccins recommandés sont contre le méningocoque C, l'*Hæmophilus*, l'hépatite B, le DTpolio et la grippe.
- Antibiothérapie prophylactique par pénicilline V - Oracilline<sup>®</sup> : 50 000 à 100 000 U/Kg/j en 2 à 3 prises, jusqu'à la fin de l'adolescence.

La supplémentation en acide folique se fera tout au long de l'évolution de la maladie : 1 comprimé 5 mg tous les 2 jours chez l'enfant et 1 à 2 comprimés par jour chez l'adulte. De même sera instauré un bilan annuel à la recherche de complications. Il comprend :

- Etat clinique : recherche de lésions. Le bilan contient un ECBU à la recherche d'infection urogénitale latente, une échographie abdominale afin de mesurer la rate, un fond d'œil pour évaluer l'état ophtalmique. On s'inquiètera également de l'état cardiaque du patient par une échographie. L'évaluation du risque d'AVC se fera par un doppler transcrânien.
- Etat radiologique : radiographie du squelette à la recherche d'une éventuelle ostéonécrose de hanche ou autre complication osseuse, radiographie du crâne et des sinus, panoramique dentaire à la recherche de lésions et radiographie pulmonaire à la recherche d'un foyer infectieux (l'examen pulmonaire est complété d'épreuves fonctionnelles respiratoires pour évaluer la fonction respiratoire).
- Etat biologique de base : taux d'hémoglobine, bilan martial, bilan hépatique, bilan rénal, sérologies virales, ...

## **6.2 Traitement curatif :**

### **6.2.1 L'anémie :**

Elle est corrigée par des transfusions de concentrés globulaires phénotypés (compatibles dans les systèmes ABO, Rhésus et Kell) et déleucocytés, celles-ci étant utilisées avec prudence.

- Transfusion sanguine simple : elle a pour but de ramener le taux d'hémoglobine du sujet à sa valeur habituelle (entre 6 et 9 g/dl pour les drépanocytoses SS). En effet un taux trop important sera à risque de CVO par augmentation de viscosité sanguine.
- Echange transfusionnel : il a pour but de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies contenant de l'HbA. L'échange se fait à hémocrite constant. Il se réalise dans le cadre d'une préparation à une intervention chirurgicale ou au cours d'une grossesse.
- Programme de transfusion sanguine au long court : il a pour but de maintenir en permanence un taux d'HbS au dessous de 20, 30 ou 40 % selon l'indication clinique. Il existe 2 méthodes : transfusions simples régulières toutes les 3-4 semaines, ou érythraphèses sur machines séparatrices de cellules pour espacer les transfusions toutes les 6-8 semaines. Ce programme est proposé après un accident vasculaire cérébral, lors d'une détérioration viscérale sévère, chez des patients ayant des épisodes de priapisme invalidants ou en attente de greffe par exemple.

### **6.2.2 Les crises vaso-occlusives (CVO) :**

Elles doivent être prises en charge dans des établissements spécialisés disposant de personnel médical formé, disponible et habitué, afin de faciliter l'évaluation de la douleur et la mise en place des traitements. La prise en charge comprend le traitement symptomatique de la douleur et la lutte contre les facteurs susceptibles de la pérenniser (réchauffement, oxygénothérapie, apport en folates, éventuellement antibiotiques et transfusion si nécessaire). Ce traitement peut être commencé à domicile si la douleur est d'intensité modérée et non accompagnée de fièvre ou signes respiratoires et comprend dans ce cas l'administration de paracétamol en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens et éventuellement des morphiniques (prescription fonction des douleurs du patients et de ses habitudes). Des antihistaminiques sédatifs peuvent aussi être utiles. Par contre si la crise est sévère et que les moyens simples n'ont pas suffi à la calmer, l'hospitalisation sera nécessaire et les antalgiques seront délivrés par voie intraveineuse, avec recours aux opioïdes d'emblée. L'aspirine est déconseillée devant le risque d'hémorragies sous-périostées. Les corticoïdes également ne sont pas recommandés : en effet même s'ils permettent de réduire la durée de la crise, ils majorent le risque de récurrence et de survenue d'un STA.

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

Le traitement du STA est complexe et justifie une hospitalisation systématique en raison du risque de décompensation brutale de l'état respiratoire. Il comprend une antibiothérapie large pour traiter une possible infection bactérienne (couvrant le pneumocoque et les germes intracellulaires), des aérosols de bronchodilatateurs, une oxygénothérapie, une transfusion sanguine, mais aussi le traitement de la douleur pour améliorer l'ampliation thoracique du patient.

### **6.2.4 Autres :**

Il correspond à toutes les autres complications.

## **6.3 Perspectives d'avenir :**

### **6.3.1 L'hydroxyurée :**

Utilisé depuis 1992, il a été montré que ce traitement était susceptible d'augmenter le pourcentage d'hémoglobine fœtale, celle-ci ayant un rôle protecteur contre les effets délétères de l'hémoglobine S. L'hydroxyurée réduit également le nombre de réticulocytes et module les processus inflammatoires. Sept à huit malades sur dix répondent initialement à l'hydroxyurée. Le nom commercial est Hydréa<sup>®</sup>. La molécule agit sur la ribonucleotide réductase ; il s'agit d'une drogue cytotoxique qui fait partie des anticancéreux. L'impact au niveau des gonades n'est donc pas à ignorer et il est nécessaire de proposer aux hommes une cryoconservation du sperme. C'est le premier traitement proposé à un patient drépanocytaire homozygote stabilisé. Le suivi du traitement ne se fait pas en fonction du taux d'HbF mais fonction de la tolérance clinique ; il doit se faire dans un centre de référence. La bonne observance peut se vérifier par une NFS, le VGM étant augmenté (les globules rouges créés sont plus volumineux). Il est nécessaire d'arrêter ce traitement en cas de désir de grossesse.

<b>Efficacité démontrée</b>	<b>Consensus professionnel</b>
- <b>3 CVO ou + hospitalisées par an</b>	- Défaillance organique débutante (rein, cœur, ...)
- <b>STA répétés</b>	- Anémie sévère symptomatique
	- Maladie auto-immune associée
	- Priapisme
	- Patient S/C sévère

*Tableau 2 [20] : Indications de l'hydroxyurée chez les adultes drépanocytaires atteints de forme grave.*

### **6.3.2 La transplantation médullaire :**

La greffe consiste à remplacer les globules rouges du sujet drépanocytaire S/S par les globules rouges sains du donneur, sachant qu'elle remplace également tous les éléments figurés du sang par ceux du donneur. Les cellules souches proviennent de la moelle osseuse et sont recueillies sous anesthésie générale par ponction des ailes iliaques. Elle ne peut se faire que s'il y a une compatibilité HLA, la chance d'être compatible entre frères et sœurs n'étant que de 1 sur 4. Elle a un intérêt curatif dans la drépanocytose, et est indiquée chez les enfants de moins de 16 ans présentant des complications graves, comme des AVC avec séquelles ou des STA répétés. C'est une expérience récente avec peu de recul mais on estime à 75 à 85 % de guérison, les chances étant supérieures avant 15 ans. Les risques restent ceux de l'infertilité et de l'oncogénicité, mais surtout le dilemme est d'exposer le patient à un risque vital potentiel immédiat en vue d'une possible guérison.

### **6.3.3 Recueil de sang de cordon :**

Il devrait être encouragé dans les fratries d'enfants atteints de drépanocytose sévère. Il a pour finalité la greffe de sang placentaire. Il peut concerner les couples à risque ayant déjà un enfant atteint d'une forme sévère homozygote. Mais les difficultés de typage HLA peuvent relancer le débat d'une constitution de banque de sang placentaire provenant des ethnies concernées pour réaliser des allogreffes non géno-identiques.

### **6.3.4 Autres :**

Autres produits d'inhibition de la polymérisation en cours d'étude : inhibiteurs de la déshydratation, monoxyde d'azote et son précurseur (arginine), ...

---

# SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR ET GROSSESSE

---

## **1 Introduction :**

[13], [31], [42]

L'amélioration de l'espérance (SS : 45 ans et SC : 60 ans) et de la qualité de vie des femmes drépanocytaire n'interdit plus la grossesse, sachant que la plupart des auteurs s'accordent à dire que ces femmes présentent une fertilité normale (simplement des ménarches plus tardives). En effet, auparavant, l'association drépanocytose et grossesse était si redoutable que la grossesse leur était déconseillée. Durant ces 20 dernières années l'amélioration de prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs autorise la grossesse. Elle reste cependant à haut risque et nécessite une prise en charge précoce adaptée et pluridisciplinaire : en effet, en cas de complications, les pronostics maternel et fœtal peuvent respectivement être compromis. Notons que dans les pays en voie de développement où cette prise en charge n'est pas encore disponible, le taux de morbi-mortalité maternelle et fœtale est encore très élevé. Le tableau dressé par la suite correspond aux syndromes drépanocytaires majeurs, mais nous évoquerons brièvement la grossesse chez la femme drépanocytaire hétérozygote.

## **2 Drépanocytose hétérozygote :**

[11], [33]

Chez ces femmes, il y a absence de falciformation, donc pas de risque grave. Pendant la grossesse, il n'y a pas de risque particulier sinon une incidence accrue d'infections urinaires. Notons l'importance dans ces cas du conseil génétique et de l'évaluation du statut du partenaire. La conduite à tenir comprend donc :

- La recherche et le traitement des infections éventuelles (bactériuries asymptomatiques et pyélonéphrites) au cours de la grossesse et en post partum.
- La prescription systématique d'acide folique et de fer s'il existe une anémie.
- Le traitement des accidents éventuels : accidents hypoxiques au cours d'une chirurgie.

Pendant le travail, il faut :

- Assurer le monitoring.
- Utiliser les ocytociques avec prudence si nécessaire.
- Recourir à l'extraction instrumentale ou à la césarienne si nécessaire en évitant toute hypoxie.

### **3 Effet de la grossesse sur la drépanocytose :**

[12], [13], [16], [30]

La grossesse aggrave le tableau clinique des syndromes drépanocytaires majeurs.

#### **3.1 Anémie hémolytique :**

Constante, elle se manifeste par un taux d'hémoglobine entre 6 et 8 g/dl pendant les 8 premiers mois. Elle est majorée par l'hémodilution, les déficits en fer et acides foliques et les complications évoquées précédemment, notamment l'infection. L'anémie chez la femme drépanocytaire est souvent normocytaire. Devant une microcytose, il faudra rechercher une autre hémoglobinopathie telle que l' $\alpha$ -thalassémie et une carence martiale.

#### **3.2 Crises douloureuses vaso-occlusives :**

On note une importance des CVO en fin de grossesse, au cours du travail et en postpartum, liées aux modifications hormonales et de la coagulation. Ces douleurs sont souvent osseuses mais peuvent être articulaires, abdominales et ainsi être prises à tort pour une douleur obstétricale. Le risque majeur est l'embolie graisseuse pulmonaire, diagnostiquée devant une hypertension systolique, une protéinurie et un tableau de détresse respiratoire : dyspnée, cyanose. Il faut noter qu'aux crises peuvent s'ajouter un syndrome toxémique, complication redoutable du travail et du post partum immédiat. La douleur doit être soulagée et l'utilisation de morphiniques n'est pas contre-indiquée.

#### **3.3 Crises aiguës de déglobulisation :**

Elles correspondent à un taux d'hémoglobine de l'ordre de 2 g/dl en dessous du taux de base (d'où l'importance de le connaître en début de grossesse), avec une hépatomégalie et une cardiomégalie, évoluant vers l'insuffisance cardiaque. Une réanimation intensive est nécessaire, la vie de la mère étant en jeu. Cette crise est aggravée par les infections.

#### **3.4 Infections :**

Les infections sont fréquentes, augmentant le risque de menaces d'accouchement prématuré. En effet, la diminution des défenses immunitaires liées à l'anémie chronique et à l'état de grossesse les rend très vulnérables. Ces infections sont souvent urogénitales, soit asymptomatiques, soit aiguës comme des cystites ou pyélonéphrites. Les femmes drépanocytaires SS sont particulièrement sensibles au pneumocoque, expliquant la fréquence de pneumopathies : le STA, parfois mortel, survient le plus souvent en fin de grossesse ou dans le post-partum. Il doit donc être dépisté dès les premiers signes. Notons aussi les

infections endométriales qui sont pratiquement constantes en cas de césariennes. **Ces infections doivent être prises en charge de façon urgente.**

### **3.5 Autres :**

D'autres complications moins fréquentes mais potentiellement graves existent :

- Le risque de cholécystite chez une femme ayant des lithiases vésiculaires.
- Les séquestrations hépatiques ou spléniques.
- L'ictère : plus fréquent dans les drépanocytoses associées à une thalassémie.

Le décès maternel est toujours possible, notamment pendant le post partum.

## **4 Effet de la drépanocytose sur la grossesse :**

[12], [13], [16], [31], [41]

La femme drépanocytaire est caractérisée par une maigreur et une insuffisance staturo-pondérale. Elle est petite et en général pâle.

### **4.1 Complications maternelles :**

- Fausse couche spontanée : variable en fonction des études, le taux oscille de 20 à 40 % au premier trimestre. Elles sont le plus souvent dues aux infections.
- Les menaces d'accouchement prématuré (MAP) : liées à l'infection surtout (justifiant la réalisation de prélèvements vaginaux (PV) et examens cytobactériologiques des urines (ECBU) de façon systématique), à l'anémie et l'hyperthermie. La fréquence serait augmentée chez la femme drépanocytaire (30 %), et davantage dans les associations aux thalassémies ou dans la drépanocytose SC.
- L'hypertension artérielle et la pré-éclampsie : l'incidence de pré-éclampsie est augmentée dans la drépanocytose. Sa fréquence est corrélée à l'existence de facteurs de risque tels que les néphropathies et l'hypertension chronique. Elle est liée aux lésions vasculo-rénales de la falciformation. Il est nécessaire de dépister cette complication devant l'aggravation des pronostics maternel et fœtal, même si elle est de diagnostic difficile, ses symptômes pouvant être les mêmes que la drépanocytose même : douleur abdominale, hypertension, insuffisance rénale et cardiaque.
- Les infections : elles concernent surtout la sphère uro-génitale.
- Les complications thromboemboliques : on note une fréquence accrue de phlébites.
- La césarienne : conséquence des complications, elle a lieu dans plus de 50 % des cas.
- Mortalité maternelle : améliorée par la prise en charge actuelle, elle peut survenir au cours de crises osseuses, d'infections ou d'anémies graves.

## **4.2 Complications fœtales :**

Elles sont la conséquence des complications maternelles :

- Retard de croissance intra-utérin (RCIU) et hypotrophie : dans 10 à 30 % des cas selon les études, le poids de naissance est inférieur à la normale chez les femmes drépanocytaires SS. Les enfants nés vivants sont des hypotrophes asymétriques, ceci étant lié à l'hypoxémie et aux thromboses placentaires.
- Mort fœtale in utero (MFIU) et décès néonatal : taux variable selon les études, il serait plus important dans les formes SC et associées à une thalassémie. La cause des décès néonataux est majoritairement la prématurité associée à une infection.
- Prématurité : due aux infections uro-génitales surtout mais il existe un taux non négligeable de prématurité induite devant une souffrance fœtale.

## **5 Prise en charge :**

[12], [13], [16], [30], [31], [33], [37]

### **5.1 Avant la grossesse :**

Toute femme enceinte originaire d'Afrique, des Antilles ou d'un pays à forte prévalence de drépanocytose devra faire l'objet d'une recherche d'hémoglobinopathie par électrophorèse de l'hémoglobine. Si la femme connaît son statut il devra lui être proposé une consultation pré-conceptionnelle par son médecin habituel, afin de programmer la grossesse d'une part et d'informer le couple d'un suivi médical strict et régulier de la grossesse future, mais aussi pour évoquer le risque de transmission génétique. L'évaluation de ce risque sera faite par un conseil génétique en pré-conceptionnel ou par un diagnostic anténatal (détaillé par la suite), qui devra être évoqué chez un couple à risque qui a un désir de grossesse. Le statut de l'hémoglobine du conjoint prend alors toute son importance s'il est aussi originaire d'une zone géographique à forte prévalence de drépanocytose. Lors de cette consultation sera évalué le bilan annuel habituel (éventuellement complété si besoin). L'évaluation pronostique de la grossesse se fera en fonction du résultat de celui-ci, en particulier grâce au **doppler transcrânien**, et tiendra compte de la fréquence des crises. La grossesse sera donc classée à plus ou moins haut risque, permettant ainsi d'établir le calendrier de prise en charge, qui sera plus ou moins lourde. Dans tous les cas, il faudra impérativement donner des conseils :

- Prévenir les situations d'hypoxie : travail pénible, fatigue importante, sport de compétition, montagne. Eviter le froid.
- Consulter devant : fièvre, douleur qui ne cède pas sous traitement, fatigue inhabituelle, toux, brûlures urinaires, angoisse pouvant faire évoquer une embolie pulmonaire, ...

## **5.2 Au cours de la grossesse :**

La grossesse nécessite une surveillance obstétricale et hématologique dans une maternité de niveau 3. Elle concerne obstétricien, hématologue, réanimateur-anesthésiste, médecin généraliste et médecin interniste. Il est nécessaire au cours de cette grossesse de réaliser une **information** claire à la patiente, d'autant plus si elle n'a pas pu bénéficier d'une consultation pré-conceptionnelle : en effet, étant habituée à gérer seule sa maladie, il faut lui expliquer la différence de prise en charge, concernant notamment les médicaments utilisés en cas de crise douloureuse. L'automédication est à proscrire et ces femmes doivent consulter au moindre signe infectieux. Les arrêts de travail sont fréquents voire obligatoires à partir de 28 SA.

### **5.2.1 Surveillance clinique :**

Elle sera assurée par des consultations bi disciplinaires (obstétricien et hématologue) tous les 15 jours dans les 6 premiers mois puis toutes les semaines au dernier trimestre. On évaluera à chaque fois l'état général : évaluation de l'anémie, des fonctions hépatiques et rénales.

L'hospitalisation doit être facile et systématique à 35-36 semaines d'aménorrhée pour évaluer les risques et définir les modalités du suivi de fin de grossesse. Si tout est satisfaisant, la patiente peut être surveillée à domicile par une sage-femme. Si tout se déroule normalement, la patiente sera revue et hospitalisée à 40 SA en vue de l'accouchement.

### **5.2.2 Surveillance paraclinique :**

#### **5.2.2.1 Surveillance maternelle :**

- Echographie cardiaque maternelle au 1<sup>er</sup> trimestre.
- Examens biologiques : NFS, ionogramme sanguin et bilan hépatique, sérologies, mise à jour du dossier transfusionnel, évolution du taux d'HbS, albuminurie. Les examens sanguins doivent être regroupés dans le but de préserver le capital veineux.
- Un prélèvement vaginal (PV) au 1<sup>er</sup> trimestre à la recherche de la vaginose bactérienne et un ECBU par mois viseront à prévenir la MAP.

#### **5.2.2.2 Surveillance fœtale :**

La surveillance de la croissance fœtale sera effectuée par une échographie biométrique, avec une échographie mensuelle à partir du premier trimestre. La surveillance de la perfusion placentaire sera, elle, évaluée par la vélocimétrie doppler, avec un doppler utérin à partir de 18 SA et un doppler ombilical à partir de 25 SA. Les échographies doppler seront rapprochées à la moindre anomalie ou devant toute suspicion de RCIU.

### **5.2.3 Traitements et conseils :**

#### **5.2.3.1 Traitement préventif :**

Il consistera en la lutte contre la douleur, l'hypoxie, l'anémie et les infections. Il faudra éviter tous les facteurs déclenchant de la falciformation tels que l'effort physique, l'hyperthermie et la déshydratation. Le repos est donc préconisé et les arrêts de travail précoces. Toute infection devra être traitée. Chaque femme enceinte aura une prescription systématique d'acide folique à raison de 15 mg par jour (Foldine<sup>®</sup>) et une recommandation de bonne hydratation. Comme pour toute femme enceinte, il faudra insister sur l'abstention d'alcool. Il pourra être nécessaire de mettre en place un traitement anti paludéen jusqu'à la fin du post partum si la gestante est originaire d'une zone endémique palustre.

#### **5.2.3.2 Traitement curatif :**

- Crise douloureuse :
  - o Repos lit avec des antalgiques :
    - Per os : paracétamol 4 g/24 h maximum ± dextropropoxyphène ± codéine (dextropropoxyphène et codéine étant des opioïdes légers, antalgiques de palier 2, utilisables quel que soit le terme de la grossesse).
    - Parentéral : paracétamol IV 4 g/24 h maximum, morphine SC ou IV (pompes PCA) 2 mg/h maximum pour un adulte de 50 Kg. On évitera les AINS et l'acide acétylsalicylique dans les 5 premiers mois de la grossesse, leur utilisation étant formellement contre-indiquée au-delà de 24 SA.
  - o Oxygénation à petit débit sans contrôle de la saturation : 1 l/min ou 2 l/min.
  - o Réhydratation par perfusion de sérum isotonique 3 l/m<sup>2</sup>.
- **Antibiothérapie** à moindre doute : Rocéphine<sup>®</sup> +++ 1 voire 2 g IV ou IM/24h (céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération, antibiothérapie de première ligne pour la drépanocytose). Nous rappellerons ici les antibiotiques autorisés en cours de grossesse : les pénicillines, les céphalosporines, les macrolides et les synergistes.
- Crise de déglobulisation : transfusion lente de culots globulaires oxygénés ou exsanguino-transfusion partielle ; prescription éventuelle de vasodilatateurs (Hydergine<sup>®</sup>, Torental<sup>®</sup>).
- Concernant le traitement de la MAP chez une femme drépanocytaire, le traitement par progestérone naturelle sera privilégié, les bêtamimétiques étant contre-indiqués. La maturation fœtale par corticothérapie n'est pas sans risque et peut déclencher une CVO grave. Il faut donc peser la balance bénéfices-risques d'une telle prescription.

### **5.2.3.3 Traitements contre-indiqués :**

- Dérivés de l'ergot de seigle.
- Transfusion de sang complet froid.
- Solutés hypertoniques : sérum bicarbonaté et sérum glucosé à 10 ou 30 %.
- Diurétiques.
- Hyperglycémiants.
- Bêtamimétiques.

### **5.2.4 Programme transfusionnel :**

Celui-ci concerne les malades à haut risque ayant déjà une vasculopathie ou des antécédents obstétricaux lourds. Le but de la transfusion sanguine est de maintenir un taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl (maintenir absolument au dessus de 7 g/dl). L'anémie est traitée par transfusions dès le 2<sup>ème</sup> trimestre. Les culots globulaires transfusés seront phénotypés en obéissant aux règles de transfusion en vigueur. Les risques auxquels la mère s'expose lors d'une transfusion sont l'hémochromatose, l'hépatite post-transfusionnelle et la transmission du VIH. Le programme transfusionnel programmé reste limité. L'indication à la transfusion relève clairement d'équipes spécialisées et dépend du contexte drépano-obstétrical.

Par contre, une césarienne indiquée doit être programmée et éventuellement précédée d'un échange transfusionnel, afin de réduire au maximum le taux d'hémoglobine S, en dessous de 30 à 40 % en fonction de la longueur du temps d'anesthésie. Selon les cas et les possibilités locales, une transfusion simple ou un échange transfusionnel seront pratiqués.

### **5.3 Pendant le travail et l'accouchement :**

En terme de conduite à tenir, le déclenchement n'est pas systématique mais n'est pas contre-indiqué ; l'utilisation de prostaglandines pour maturer le col est également possible. Notons que l'incidence des césariennes a augmenté chez les patientes drépanocytaires.

Le soin anesthésique de base lors de l'accouchement pour les patientes drépanocytaires réside dans la prévention des complications liées à la falciformation (hypoxémie, acidose, hypothermie, déshydratation). Ainsi, il devra être mis en place :

- Une oxygénation suffisante.
- Un réchauffement systématique : température de la pièce à 26°C, couverture chauffante.
- Une hydratation par apports hydro-électrolytiques (sérum bicarboné et sérum glucosé isotonique) à 3 l/j.
- Lutte contre la douleur (celle-ci entraînant une vasoconstriction responsable de vaso-occlusion, à l'origine des douleurs) grâce à l'analgésie péridurale ou rachidienne.

- Des antispasmodiques, antipaludéens, vasodilatateurs périphériques tels que l'Hydergine<sup>®</sup> 1 à 3 gouttes/Kg/j.
- Des neurosédatifs type diazépam (Valium<sup>®</sup>) 10 mg en perfusion.
- Une transfusion prudente si nécessaire mais avec un culot globulaire oxygéné à 37° pour éviter la transfusion de sang complet et froid : des concentrés érythrocytaires phénotypés devront donc être mis en réserve et il faudra avoir à disposition un système capable de délivrer largement une quantité de fluides chauds.
- L'usage d'une extraction instrumentale pour écourter la durée des efforts expulsifs.
- L'utilisation d'ocytociques (Syntocinon<sup>®</sup>) en cas de dystocie dynamique pour éviter le travail prolongé.

#### 5.4 *En post partum :*

La poursuite de la surveillance est essentielle. Il faut garder à l'esprit que le post-partum est une période à haut risque, et que le décès maternel peut être brutal et inexplicable. Celui-ci peut être dû à une embolie pulmonaire ou survenir suite à une complication majeure : STA, infection, crise d'anémie aiguë. Il sera donc mis en place une antibiothérapie systématique avec pénicilline en intraveineux au moment de l'accouchement (amoxicilline et acide clavulamique -Augmentin<sup>®</sup> - 2 à 3 g/jour, 1 g par prise) avec un relai per os à 24 heures en cas d'accouchement normal. Devant la plus grande fréquence d'infections lors d'une césarienne, l'antibioprophylaxie sera poursuivie IV pendant 48 heures. De même, ne devra pas être oubliée la prévention habituelle de la faciformation, avec une température adéquate de la chambre, une hydratation et un contrôle de la douleur tout au long de la période postopératoire. La moindre douleur thoracique devra faire évoquer un STA ou une pneumopathie et faire pratiquer une radiographie des poumons ; celle-ci est systématique pour les césariennes et dans certains services pour les accouchements voie basse. Concernant une autre spécificité de la prise en charge des femmes césarisées, il sera nécessaire de pratiquer une kinésithérapie respiratoire et un bilan sanguin complet. La prévention des accidents thromboemboliques se fera par l'administration quotidienne d'héparine de bas poids moléculaire, ainsi que par le port de bas de contention et un lever précoce. L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué. La prise en charge comporte également le dépistage néonatal du nourrisson, détaillé par la suite.

Il faudra envisager la vie sexuelle future et la mise en place d'une contraception efficace et adaptée. Pour cela on aura recours aux micro-progestatifs à la sortie de la maternité malgré la contrainte de leur emploi ; la mise en place d'une contraception par œstroprogestatifs faiblement dosés (pilules minidosées) sera à discuter par la suite, notamment à la visite post-

natale. Le stérilet au cuivre n'est pas contre-indiqué mais déconseillé devant les risques d'infection et d'anémie lié aux saignements plus abondants. Il peut aussi être proposé une stérilisation tubaire si le couple n'a plus de projet parental.

La reprise de la surveillance de la drépanocytose se fera dans les 15 jours suivant la sortie de la maternité, avec une consultation par le médecin habituellement responsable du suivi de la maladie.

## **5.5 Spécificités :**

### **5.5.1 Parité :**

Il est souhaitable qu'elle ne dépasse pas 3, tant pour les risques encourus liés à la grossesse que pour l'impact de la maternité sur la santé des femmes.

### **5.5.2 Grossesses multiples :**

Elles sont d'autant plus à risque, notamment par l'aggravation de l'anémie avec des besoins transfusionnels clairement augmentés, ainsi que le risque de toxémie. Il est souhaitable de réaliser une réduction embryonnaire au-delà de 2 embryons.

---

# LE CONSEIL GENETIQUE

---

## 1 Introduction :

[25], [40]

La drépanocytose fait partie des maladies génétiques considérées comme d'une particulière gravité, reconnue incurable au moment du diagnostic par la loi L. 94-654 du 29 juillet 1994, permettant la réalisation d'un diagnostic pré-implantatoire. Elle est de même intégrée au diagnostic néonatal depuis 1995 en France, son application à tout le territoire datant de 1999. La prise en charge d'un tel diagnostic fait intervenir une équipe pluridisciplinaire à toutes les étapes, parmi laquelle la sage-femme occupe une place non négligeable.

## 2 Etape préalable : l'étude génétique :

La drépanocytose se transmettant sous un mode autosomique récessif, il est indispensable de connaître le statut des deux parents pour pouvoir estimer le risque de transmission à leur enfant et leur proposer une conduite à tenir adaptée. Les possibilités les plus fréquentes sont :

<b>Deux sujets hétérozygotes :</b>	<table border="1" style="border-collapse: collapse; margin: auto;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">\</td><td style="width: 40px; text-align: center;">A</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">A</td><td style="text-align: center;">AA</td><td style="text-align: center;">AS</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">S</td><td style="text-align: center;">AS</td><td style="text-align: center;">SS</td></tr> </table>	\	A	S	A	AA	AS	S	AS	SS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 % de chance d'avoir un enfant sain</li> <li>• 50 % de risque d'avoir un enfant hétérozygote</li> <li>• 25 % de risque d'avoir un enfant homozygote</li> </ul>
\	A	S									
A	AA	AS									
S	AS	SS									
<b>Un sujet AS et un sujet sain :</b>	<table border="1" style="border-collapse: collapse; margin: auto;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">\</td><td style="width: 40px; text-align: center;">A</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">A</td><td style="text-align: center;">AA</td><td style="text-align: center;">AS</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">A</td><td style="text-align: center;">AA</td><td style="text-align: center;">AS</td></tr> </table>	\	A	S	A	AA	AS	A	AA	AS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % de chance d'avoir un enfant sain</li> <li>• 50 % de risque d'avoir un enfant hétérozygote</li> </ul>
\	A	S									
A	AA	AS									
A	AA	AS									
<b>Un sujet SS et un sujet sain :</b>	<table border="1" style="border-collapse: collapse; margin: auto;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">\</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">A</td><td style="text-align: center;">AS</td><td style="text-align: center;">AS</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">A</td><td style="text-align: center;">AS</td><td style="text-align: center;">AS</td></tr> </table>	\	S	S	A	AS	AS	A	AS	AS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % de risque d'avoir un enfant hétérozygote</li> </ul>
\	S	S									
A	AS	AS									
A	AS	AS									
<b>Un sujet SS et un sujet AS :</b>	<table border="1" style="border-collapse: collapse; margin: auto;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">\</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">A</td><td style="text-align: center;">AS</td><td style="text-align: center;">AS</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">S</td><td style="text-align: center;">SS</td><td style="text-align: center;">SS</td></tr> </table>	\	S	S	A	AS	AS	S	SS	SS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % de risque d'avoir un enfant hétérozygote</li> <li>• 50 % de risque d'avoir un enfant homozygote</li> </ul>
\	S	S									
A	AS	AS									
S	SS	SS									
<b>Deux sujets homozygotes :</b>	<table border="1" style="border-collapse: collapse; margin: auto;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">\</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td><td style="width: 40px; text-align: center;">S</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">S</td><td style="text-align: center;">SS</td><td style="text-align: center;">SS</td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">S</td><td style="text-align: center;">SS</td><td style="text-align: center;">SS</td></tr> </table>	\	S	S	S	SS	SS	S	SS	SS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % de risque d'avoir un enfant homozygote</li> </ul>
\	S	S									
S	SS	SS									
S	SS	SS									

---

Notons que ce schéma de réflexion est simplifié, les différentes hémoglobinopathies pouvant s'associer, comme nous l'avons vu précédemment. Les tableaux ci-dessus s'en trouveraient donc modifiés, mais la logique de prise en charge reste la même : quels risques pour quels couples ? Quelles solutions sont envisageables ? Quel est le choix des parents ?

### **3 Période prénatale :**

#### **3.1 Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) :**

[2], [4], [6], [25], [34], [42]

Le diagnostic pré-implantatoire ne peut être pratiqué que dans le strict respect de la Loi dite de « Bioéthique », loi 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, notamment dans son article 162-17. Sont concernés les couples dont la descendance a un risque important de maladie génétique grave reconnue incurable au moment du diagnostic : ce sont des couples dont les anomalies génétiques sont connues dans la famille ou souvent parce qu'un premier enfant est né atteint. La maladie devra préalablement être identifiée chez l'un des parents, et les deux membres du couple devront écrire leur consentement par écrit. Est ainsi exclue toute forme de diagnostic de convenance. Le but du DPI est de différencier les embryons atteints de la maladie de ceux porteurs sains ou indemnes avant même qu'ils ne soient implantés dans l'utérus. Le DPI est réalisé sur les embryons obtenus par fécondation in vitro (FIV). Il permet donc d'éviter aux couples l'angoisse d'un diagnostic prénatal avec la lourde décision d'une interruption médicale de grossesse : en effet l'opposition à l'IMG correspond à 2/3 des demandes. La  $\beta$ -thalassémie et la drépanocytose font partie des indications autorisées. Le diagnostic consiste donc en la recherche des mutations du gène par PCR (Polymerase Chain Réaction). En France, trois centres sont autorisés à pratiquer le DPI depuis 2000 : le CHU Antoine Béclère et Necker regroupés en Fédération, la FAMA (Fédération d'Activité Médicale Associée), le CHU de Strasbourg et le CHU de Montpellier. Nous ne porterons pas l'accent ici sur les questions éthiques que le DPI engendre. Notons que la France est le seul pays à s'être doté d'une loi spécifique, avant que ne débute sa pratique.

#### **3.2 Le diagnostic prénatal :**

[1], [25], [38]

Il désigne le diagnostic porté sur un embryon ou un fœtus in utero. Il est proposé aux couples exposés au risque d'avoir un enfant atteint d'un syndrome drépanocytaire majeur. Les techniques possibles sont :

- La biopsie de trophoblaste à partir de la 11<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

- L'amniocentèse à partir de la 17<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.
- La ponction de sang fœtal vers 20 – 21 semaines d'aménorrhée.

Le diagnostic est effectué par PCR en utilisant des sondes nucléotidiques de synthèse reconnaissant les séquences mutées et normales. Le diagnostic est effectué après amplification génique de l'ADN de la séquence correspondant à la mutation. Au-delà de la 23<sup>ème</sup> semaine, le diagnostic est autorisé mais devient beaucoup plus risqué.

## **4 Période néonatale :**

### **4.1 Le dépistage néonatal :**

[3], [28], [44], [46]

Le dépistage néonatal a été instauré dans le but d'un diagnostic précoce antérieur aux signes cliniques de la maladie, afin de pouvoir les anticiper (mettre en place une prophylaxie, l'infection étant la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité avant 5 ans dans le cas de la drépanocytose) et modifier ainsi l'évolution de celle-ci. Ce dépistage va orienter vers un diagnostic potentiel, qui devra être confirmé par des examens spécifiques. Réalisé à 3 jours pleins d'alimentation soit plus de 72 heures de vie, par une piqûre au talon avec dépôt de gouttes de sang sur un carton buvard, le dépistage fait partie d'un test de recherche de maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose et drépanocytose), appelé communément « Guthrie », même si celui-ci ne correspond qu'à la phénylcétonurie. Le test de dépistage devra être précédé d'une information claire aux parents avec remise du dépliant « 3 jours, l'âge du dépistage », et leur consentement sera recherché pour la mucoviscidose. La drépanocytose a été ajoutée au test de dépistage en 1995 (1985 aux Antilles), généralisée à la France en 1999 devant sa fréquence élevée (1/400 nouveau-nés aux Antilles, 1/4000 à la Réunion) et la possibilité d'un traitement améliorant son pronostic.

L'association gérant ce dépistage est l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant), créée en 1972 par des pédiatres, représentée au niveau des Pays de la Loire par l'ANDEMEGEN (Association Nantaise de Dépistage et d'Etude des Maladies de l'Enfant pendant la Grossesse Et à la Naissance). Elle couvre les départements 44 (Loire-Atlantique), 85 (Vendée), 17 (Charente Maritime) et 79 (Deux-Sèvres). Le dépistage de la drépanocytose ne se fera que sur des populations ciblées (sauf dans les départements d'Outre Mer où le dépistage est systématique) correspondant aux critères suivants, ou si un doute existe :

- Les 2 parents sont originaires (ou leurs familles) d'un des pays où la fréquence de la drépanocytose est importante (origine spécifiées dans le chapitre épidémiologie).

- La maman est à risque ou le père n'est pas connu (on considère alors le père à risque).
- Un des parents a connaissance de l'existence d'une anomalie de l'hémoglobine chez lui-même ou dans sa famille.

Le soignant réalisant le test devra donc rajouter sur le carton de prélèvement que le nouveau-né est à risque de drépanocytose, et devra donc déposer du sang dans les 2 ronds prévus à cet effet. Seuls 4 laboratoires en France réalisent ce dépistage : Lille, Marseille, Paris Robert Debré et Créteil Henri Mondor. Nantes dépendra du laboratoire de Lille. Si un test est positif, le diagnostic ne sera posé que si un deuxième test se révèle positif. Il faudra faire également le bilan des autres facteurs génétiques susceptibles d'en modifier l'expression clinique, notamment le taux d'HbF, une association à une thalassémie, etc. Un diagnostic positif chez l'enfant devra amener à l'étude des parents si celle-ci n'a pas été faite. Rappelons que chez le nouveau-né, le taux d'HbF avoisine les 80 % de l'hémoglobine totale, le diagnostic ne peut donc être effectué que sur la faible portion d'hémoglobine adulte présente à cet âge.

	<b>% HbA</b>	<b>% HbS</b>	<b>% HbF</b>	<b>% HbA<sub>2</sub></b>
<b>Nouveau-né normal</b>	10 à 20*	Absence totale	80 à 90	< 0,5
<b>Nouveau-né A/S</b>	5 à 10	5 à 10	80 à 90	< 0,5
<b>Nouveau-né S/S ou S/β°</b>	Absence totale	5 à 10	80 à 90	< 0,5

*Tableau 3 [28] : Répartition schématique des diverses fractions de l'hémoglobine chez les nouveau-nés normaux et drépanocytaires (\*selon le terme et selon le poids).*

#### **4.2 Communication des résultats :**

[36], [45], [47]

Tous les résultats sont d'abord communiqués à l'Association Régionale correspondante dont dépend chaque maternité. Celle-ci aura pour but de faire prendre en charge les enfants présentant un syndrome drépanocytaire majeur et signaler les hétérozygotes. Concrètement elle prendra contact avec les différents médecins, référents, traitants pour que les parents soient envoyés en consultation spécialisée.

---

## **PARTIE 2 : ETUDE DE DOSSIERS**

---

### **1 Méthode :**

Pour illustrer la prise en charge de la grossesse chez une femme présentant un syndrome drépanocytaire majeur, nous avons choisi d'étudier des dossiers du CHU de Nantes sur les 8 dernières années, soit de 1999 à 2007.

La recherche informatique n'ayant pas permis d'obtenir une liste de dossiers, ceux-ci ont été obtenus avec l'aide des praticiens ayant pris en charge ces femmes et avec l'aide du laboratoire d'hématologie s'occupant des électrophorèses de l'hémoglobine. Les dossiers concernent des femmes atteintes de drépanocytose S/S, S/C ou S/β+. Nous avons pu obtenir 8 dossiers obstétricaux, correspondant à 10 grossesses et 11 naissances, cherchant à illustrer au mieux les différents types de drépanocytoses.

Dans chaque cas, nous nous sommes intéressés au type de drépanocytose, à l'origine géographique de la patiente, à ses antécédents personnels et familiaux, à son taux d'hémoglobine de base, à la prise en charge de la grossesse, aux complications de la grossesse, à l'issue de l'accouchement, au poids de naissance et à l'état de l'enfant, ainsi qu'à la prise en charge en terme de conseil génétique.

### **2 Résultats :**

Chaque dossier étudié a été résumé sous forme de tableau identique pour pouvoir comparer la prise en charge, les complications et les issues de grossesse. L'âge de la patiente et l'année d'étude du dossier figurent sur la première ligne. Les interventions programmées concernent les programmes transfusionnels prévus au début de la grossesse ; si une transfusion avant l'accouchement a pu être prévue, elle figure dans la case de l'accouchement. Lorsque les dossiers de plusieurs grossesses étaient en notre possession, celles-ci ont été décrites. Par contre, certaines patientes ayant accouché précédemment en Afrique (4 grossesses en tout), nous ne disposons pas de la prise en charge qui a été effectuée pour elles à cette époque, et les poids de naissance n'étant pas fiables, ils n'ont pas été inclus à l'étude qui suit. Nous les comptons par contre dans les antécédents obstétricaux des patientes. Lorsque nous avons retrouvé les statuts drépanocytaires des enfants dans les dossiers obstétricaux, ceux-ci figurent en dernière case des tableaux. Un accouchement voie basse sera abrégé AVB, les concentrés globulaires CG et le plasma frais congelé PFC.

---

**DOSSIER 1 Mme O. 20 ans, 2007**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose homozygote S/S
<b>Origine géographique</b>	Centrafrique
<b>Hémoglobine de base</b>	8 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crises drépanocytaires sévères nécessitant des hospitalisations, dont 3 épisodes d'arthrite : épaule droite, cheville, genou gauche</li><li>- STA</li><li>- Hépatite B chronique active non traitée, biopsie hépatique retrouvant une fibrose extensive péri-portale</li><li>- Asthme</li><li>- G0P0</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Oui
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Oui
<b>Terme et type grossesse</b>	Mars 2007, grossesse unique
<b>Hydréa<sup>®</sup> avant grossesse</b>	Oui depuis août 2005, grossesse débutée sous Hydréa <sup>®</sup>
<b>Intervention programmée</b>	Programme transfusionnel, 18 culots transfusés
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 2 hospitalisations pour crise douloureuse</li><li>- Hospitalisation pour cytolyse hépatique, déclenchement</li></ul>
<b>Accouchement</b>	AVB à 40 SA + 2 j, naissance d'une fille de 3230 g, Apgar 5/9/10
<b>Suites de couche</b>	Hépatomégalie
<b>Conjoint</b>	Origine française
<b>Enfant</b>	Non renseigné

---

Mme O. est issue d'une famille de 10 enfants. Ses 2 parents sont atteints de drépanocytose. Elle a découvert sa grossesse tardivement, à 18 SA, alors qu'elle était encore traitée par Hydréa<sup>®</sup>. Elle n'a donc pas eu d'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre. Les 3 échographies réalisées pendant la grossesse à 22, 29 et 33 SA montrent une croissance et des doppler normaux. Les biométries se situent au 50<sup>ème</sup> percentile pour le fémur, et du 90<sup>ème</sup> percentile pour le diamètre bipariétal (BIP), le périmètre céphalique (PC) et la circonférence abdominale (CA). On relève toutefois un placenta calcifié. Concernant son suivi paraclinique, Mme O. a eu une numération formule sanguine (NFS) par mois. La sérologie de toxoplasmose réalisée à 21 SA a montré un profil sérologique en faveur d'une réactivation sérologique de toxoplasmose ancienne, sans risque pour la grossesse en dehors de tout contexte d'immunodépression. Les sérologies hépatiques montrent une hépatite B chronique, avec forte répllication. Le suivi

clinique a été réalisé chaque mois par un obstétricien et il a été mis en place une surveillance pas sage-femme à domicile une fois par semaine dès le 6<sup>ème</sup> mois, pour contrôle de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF). La patiente a consulté au suivi intensif de grossesse au 8<sup>ème</sup> mois, et deux fois par semaine au 9<sup>ème</sup> mois. Elle était traitée tout au long de sa grossesse par Oracilline 1 million d'unités 2 fois par jour, Spéciafoldine<sup>®</sup> 1 comprimé par jour et Lovenox<sup>®</sup> 0,4 1 fois par jour. Elle a bénéficié d'un programme transfusionnel dès le mois de décembre, avec 2 culots globulaires par mois jusqu'à l'accouchement. Elle consulte à 40 SA + 1 jours pour contractions et suspicion de perte de liquide amniotique (Prom test<sup>®</sup> négatif). Le travail est dirigé ; une analgésie péridurale est posée à 3 cm. Mme O. donne naissance à une petite fille d'Apgar 5/9/10 ; on note du méconium abondant à l'expulsion. La délivrance est dirigée et complète, dans un délai de 10 minutes. Devant une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, le nouveau-né est ventilé au masque 30 secondes. A 10 minutes de vie, elle est asymptomatique, puis surveillée en couveuse. Des immunoglobulines anti-hépatite B sont injectées à ½ heure de vie, et le vaccin VHB réalisé le lendemain. Dans les suites de couches est réalisée une échographie abdominale, montrant une hépatomégalie d'allure stéatosique, avec un doute sur une adénopathie du hile hépatique, d'où la programmation d'une consultation avec un hépatologue. On ne note pas de complications liées à la drépanocytose, pas d'hyperthermie. Ses traitements de sortie comprennent du Lovenox<sup>®</sup> 0,4 pendant 6 semaines, de la Spéciafoldine<sup>®</sup> 2 comprimés par jours pendant 1 mois, une contraception par Microval<sup>®</sup> à J 15 et une consultation avec l'hématologue est programmée un mois plus tard.

---

**DOSSIER 2 Mme S. 35 ans, 2006**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose homozygote S/S
<b>Origine géographique</b>	Niger
<b>Hémoglobine de base</b>	10 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Drépanocytose compliquée :<ul style="list-style-type: none"><li>o Anémie chronique peu symptomatique</li><li>o Nombreuses crises douloureuses</li><li>o STA en 2003 traité au Niger</li><li>o Nécrose de hanche droite avec prothèse totale en 2004</li></ul></li><li>- G1P1 : césarienne au Niger</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Oui
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Terme et type grossesse</b>	Août 2006, grossesse unique
<b>Hydréa® avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation pour crise douloureuse avec un protocole de saignées - transfusions sur 48 heures</li><li>- Suspicion d'embolie pulmonaire</li></ul>
<b>Accouchement</b>	Césarienne programmée à 39 SA + 1 j pour utérus cicatriciel et suspicion d'embolie pulmonaire. Naissance d'un garçon de 2700 g, Apgar 10/10
<b>Suites de couche</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crise vaso-occlusive à J2 avec transfusion de 2 CG</li><li>- Ostéonécrose de la hanche gauche</li></ul>
<b>Conjoint</b>	Exploration au cours de la grossesse : électrophorèse normale
<b>Enfant</b>	Non renseigné

---

Mme S. est arrivée en France trois mois avant son début de grossesse. Elle a un enfant à charge, qui n'a jamais été exploré concernant son statut drépanocytaire, mais n'ayant jamais manifesté de complications. Son conjoint, également originaire du Niger, a pu bénéficier d'une électrophorèse de l'hémoglobine, revenue normale, au cours de la grossesse. Les deux parents de Mme S. sont atteints de drépanocytose. Elle est issue d'une fratrie de 5 enfants, et un de ses frères serait également drépanocytaire homozygote. Elle a bénéficié d'une consultation par mois auprès d'un obstétricien, la dernière ayant eu lieu au suivi intensif de grossesse, dans le but de prévoir une césarienne (utérus cicatriciel). Elle a du être hospitalisée

à 26 SA pour une crise douloureuse, traitée par de l'oxygène, des antalgiques, de la Rocéphine<sup>®</sup>. A ce moment est également réalisée par deux fois une scintigraphie pulmonaire, laissant suspecter une embolie pulmonaire. Est donc mis en place un traitement par Lovenox<sup>®</sup> 0,7 deux fois par jour. Lors de son hospitalisation, Mme S. a également bénéficié d'un protocole de saignées/transfusions sur 48 heures : une saignée de 300 cc suivie d'une transfusion d'1 culot globulaire (CG), puis une saignée de 200 cc suivie d'une transfusion de 2 CG. Suite à l'hospitalisation est mise en place une surveillance par sage-femme à domicile 2 fois par semaine, avec planification d'une scintigraphie pulmonaire et un bilan sanguin de contrôle un mois plus tard. D'un point de vue de ses sérologies, Mme S. est immunisée contre l'hépatite A et B par infection. Les échographies réalisées à 12, 22, 28, 32 et 37 SA montrent une croissance et des doppler normaux. Les biométries à 32 SA sont au 50<sup>ème</sup> percentile pour la CA, et au 90<sup>ème</sup> percentile pour le PC et la longueur fémorale (LF). L'Araki est mesuré à 8 mm à 37 SA. Une césarienne programmée à 39 SA + 1 jour est réalisée sous rachianesthésie. Mme S. donne naissance à un petit garçon d'Apgar 10/10. Dans les suites de couches, Mme S. est transfusée de 2 CG à J1, et on note une crise douloureuse de la hanche gauche avec un syndrome inflammatoire à J2, traitée par oxygène, hyperhydratation, antalgiques, Rocéphine<sup>®</sup> 1g/24 heures et une transfusion de 2 CG. A J5, le syndrome douloureux s'améliore mais on note une augmentation de la CRP. A J7, on note la présence de fièvre à 38,3°C et frissons, avec une douleur à la hanche gauche. A l'examen, l'abdomen est souple, la hanche gauche douloureuse, les mollets souples et indolores ; on note sur le plan pneumologique des crépitations des bases, pas de souffle ; sur le plan cardiologique on note une tachycardie. L'hématologue demande alors un bilan infectieux complet et une radiographie pulmonaire. Celle-ci ne montre pas de foyer évident. La radiographie de hanche montre une image en coquille d'œuf du cadran supéro-externe gauche correspondant à une ostéonécrose de hanche. Devant la suspicion d'une arthrite de hanche gauche, compte tenu du terrain, de la fièvre et des frissons, il est demandé une échographie de hanche et l'avis d'un rhumatologue. L'antibiothérapie est alors élargie à la Rocéphine<sup>®</sup> associée à un macrolide, le Zeclar<sup>®</sup> (500 mg x 2). A J 11, la fièvre est absente, la CRP en amélioration et le taux d'hémoglobine stable. L'ostéonécrose de hanche gauche est confirmée. Mme S. sort à J 12, avec comme prescriptions du Tardyferon B9<sup>®</sup> 2 comprimés par jour, du Lovenox<sup>®</sup> 0,7 avec relai Innohep<sup>®</sup> 0,7 1 fois par jour, de la Rocéphine<sup>®</sup> 1 g par jour pendant 7 jours, du Zeclar<sup>®</sup> 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours (soit une antibiothérapie de 10 jours), du Paracétamol<sup>®</sup> 1 g 4 fois par jour maximum et une contraception par Cérazette<sup>®</sup>. Une consultation auprès d'un orthopédiste est programmée 3 mois plus tard, et auprès d'un hématologue 1 mois plus tard.

---

**DOSSIER 3 Mme G. 28 ans, 1999 et 31 ans, 2002**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose homozygote S/S
<b>Origine géographique</b>	Bénin
<b>Hémoglobine de base</b>	7,2 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crises douloureuses fréquentes avec hospitalisations</li><li>- G1P0 : fausse couche probable en Afrique, sans curetage</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Oui
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Conjoint</b>	Origine française
<i>Grossesse 1</i>	
<b>Terme et type grossesse</b>	Décembre 1999, grossesse unique
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation pour crise douloureuse en début de grossesse</li><li>- Crise en Afrique (retournée au Bénin en cours de grossesse)</li><li>- Hospitalisation pour suspicion de toxémie gravidique</li></ul>
<b>Accouchement</b>	Césarienne à 36 SA après échec de maturation pour cholestase gravidique dans un contexte d'hémolyse Naissance d'un garçon de 2400 g, Apgar 10/10
<b>Suites de couche</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation en réanimation chirurgicale pendant 24 h</li><li>- Reprise d'un hématome pariétal</li></ul>
<b>Enfant</b>	Non renseigné
<i>Grossesse 2</i>	
<b>Terme et type grossesse</b>	Décembre 2002, grossesse unique
<b>Hydréa<sup>®</sup> avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation pour crise douloureuse à 16 SA</li></ul>
<b>Accouchement</b>	Hospitalisation 1 mois avant la césarienne afin d'obtenir un taux d'HbS inférieur à 40 %. Transfusion de 3 CG et 3 saignées. Césarienne prophylactique à 38 SA sous rachis anesthésie pour drépanocytose homozygote, utérus cicatriciel et conditions défavorables Naissance d'une fille de 3090 g, Apgar 10/10
<b>Suites de couche</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation en réanimation chirurgicale pendant 24 h</li><li>- Thrombocytose postopératoire</li></ul>
<b>Enfant</b>	Drépanocytose hétérozygote A/S

---

Mme G. a commencé le suivi de chacune de ses grossesses à Saint-Nazaire, maternité de niveau 2, mais rapidement orientée vers le CHU de Nantes devant la sévérité de sa drépanocytose. On note dans ses antécédents familiaux une drépanocytose chez ses deux parents. Concernant ses antécédents gynécologiques, il est mentionné une hypofertilité de 2 ans. Elle est immunisée par infection contre l'hépatite B, et on note une hépatite A ancienne probable. Lors de sa première grossesse, Mme G. a été hospitalisée dès 6 SA pour prise en charge d'une CVO, traitée par oxygénothérapie, hydratation et antalgiques (morphine puis dextropropoxyphène associé au paracétamol). Elle est partie au Bénin pour 3 mois, à 13 SA, malgré les conseils des médecins. Elle a fait une CVO dans son pays, et lorsqu'elle revient, à 31 SA, il est décidé une hospitalisation devant la présence d'albuminurie et une tension artérielle à 15/9, afin de réaliser un bilan complet. Au cours de cette hospitalisation, Mme G. a été transfusée à 3 reprises (3 CG le lendemain de son arrivée, puis 1 CG 15 jours après, et de nouveau 1 CG 15 jours après) ; une électrophorèse de l'hémoglobine réalisée environ tous les 10 jours a permis de suivre l'évolution du taux d'HbS suite aux transfusions, celui-ci étant de 52 % 8 jours avant l'accouchement de Mme G. A 35 SA a été réalisée une amniocentèse afin d'évaluer la maturité pulmonaire de l'enfant. Mme G a bénéficié de 3 échographies à son retour en France : à 31 SA, à 33 SA et à 35 SA, la dernière montrant des doppler normaux mais un placenta de grade III. Les bilans sanguins, NFS, bilan de coagulation, bilan hépatique, ionogramme, et protéinurie réalisés tous les 1 à 3 jours, montrent une hémoglobine autour de 8 g/dl à son arrivée puis 10 g/dl après transfusion. Les plaquettes sont en moyenne à 420 000, le bilan de coagulation est normal. Par contre, le taux d'acide urique est élevé, allant jusqu'à 487  $\mu\text{mol/L}$ . Les transaminases sont également élevées, évoluant entre 77 et 205 ui/L pour les TGO (les TGP sont normales, allant de 22 à 47 ui/L). Les sels biliaires étaient à 7  $\mu\text{mol/L}$ . Les taux de bilirubine conjuguée oscillaient entre 26 et 38  $\mu\text{mol/L}$ , pour une bilirubine totale entre 75 et 110  $\mu\text{mol/L}$ . Dans ce contexte de cholestase gravidique, une maturation a été réalisée à 36 SA. Devant l'échec de celle-ci, Mme G. a donné naissance par césarienne d'un petit garçon d'Apgar 10 à 5 minutes. Elle a bénéficié d'une antibioprofylaxie par Augmentin<sup>®</sup> et Nebcine<sup>®</sup>. Elle a par la suite été transférée en réanimation chirurgicale pendant 24 heures pour une surveillance rapprochée. Pendant l'hospitalisation, elle a été transfusée de 2 CG compte-tenu d'un hémocrite postopératoire à 22 %. Elle a bénéficié d'une oxygénothérapie, d'une analgésie par morphine en PCA associée à du Prodaphalgan<sup>®</sup>. En prévention des thromboses, Mme G. a été traitée par Fraxiparine<sup>®</sup> 0,3 associée au port de bas de contention. On note dans les suites de couches la nécessité d'une reprise chirurgicale d'un hématome pariétal. Concernant son enfant, celui-ci a du être hospitalisé en néonatalogie pendant 6 jours pour détresse respiratoire transitoire. On note une

légère hypocalcémie au cours de cette période. Le nouveau-né a également été vacciné contre l'hépatite B.

Pour sa deuxième grossesse, Mme G. a été transférée à 36 SA à Nantes, afin d'être hospitalisée jusqu'à son accouchement, dans le but d'obtenir un taux d'HbS inférieur à 40 %, en maintenant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl, afin d'éviter les CVO. Auparavant, elle avait dû être hospitalisée à Saint-Nazaire pour une crise douloureuse traitée par oxygénothérapie, morphine, et Prodaphalgan<sup>®</sup>. Les 2 premières échographies réalisées à Saint Nazaire étaient normales, ainsi que celle réalisée lors de son hospitalisation. Au cours de son hospitalisation, Mme G est hydratée 3 litres par 24 heures, dont 500 cc de bicarbonates, et bénéficie d'un traitement par Lovenox<sup>®</sup> 0,4, 1 injection par jour. Son taux d'hémoglobine, et une électrophorèse sont réalisés tous les jours à partir de 36 SA ½, le taux d'hémoglobine le jour de l'accouchement étant à 9,2 g/dl et le taux d'HbS étant de 55 %. Une césarienne est donc réalisée à 38 SA pour utérus cicatriciel et conditions défavorables. Mme G. a bénéficié d'une transfusion et d'une hyperhydratation per-opératoire. Elle a donné naissance à une petite fille de 3090 grammes, d'Apgar 10/10. Les pH artériel et veineux étaient de 7,28 et 7,34. Suite à la césarienne, Mme G. a été hospitalisée 24 heures en réanimation chirurgicale ; elle y a été réchauffée et hydratée ; elle n'a pas été transfusée. Pour lutter contre la douleur, Mme G. a bénéficié de morphine par PCA et de Perfalgan<sup>®</sup>. En prévention des thromboses a été mis en place un traitement par Lovenox<sup>®</sup> 0,4 et des bas de contention. Les suites de couches se sont par la suite passées sans particularités. On note toutefois une thrombocytose postopératoire à 721 000 / mm<sup>3</sup>, pour laquelle est mis en place un traitement par Aspégic<sup>®</sup> 100 mg, 1 sachet par jour jusqu'à normalisation. Ses ordonnances de sorties comprenaient un traitement par Fumafer<sup>®</sup> 3 comprimés par jour, Speciafoldine<sup>®</sup> 2 comprimés par jours et Laroscorbine<sup>®</sup> 500 mg 1 comprimé par jour pendant 1 mois et demi, Lovenox<sup>®</sup> 0,4 pendant 10 jours, et une contraception par Microval<sup>®</sup> à débiter à J20.

---

**DOSSIER 4 Mme M. 26 ans, 2004**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose homozygote S/S associée à une $\alpha$ -thalassémie
<b>Origine géographique</b>	Congo
<b>Hémoglobine de base</b>	7 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crises douloureuses traitées par Profenid<sup>®</sup></li><li>- Rétinopathie proliférante stade II</li><li>- G0P0</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Non
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Terme et type grossesse</b>	Décembre 2004, grossesse unique
<b>Hydréa<sup>®</sup> avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 1 suspicion de crise vaso-occlusive</li></ul>
<b>Accouchement</b>	Transfusion d'échange (2 CG avec 200 cc de saignée) réalisée en vue d'une maturation, mais mise en travail spontanée le jour-même. Césarienne sous péridurale en cours de travail à 39 SA pour anomalies du rythme cardiaque fœtal et liquide amniotique méconial. Naissance d'un garçon de 3640 g, Apgar 10/10
<b>Suites de couche</b>	Sans particularités
<b>Conjoint</b>	Origine française
<b>Enfant</b>	Drépanocytose hétérozygote A/S

---

Mme M. est issue d'une fratrie de 5 enfants ; un de ses frères serait également drépanocytaire. Le suivi clinique de Mme M. a été régulier pendant sa grossesse, avec une consultation par mois dès 10 SA, et 2 consultations au suivi intensif de grossesse (SIG) pour contrôle de croissance de l'enfant à 36 SA et évaluation des conditions locales à 39 SA pour un déclenchement. Son taux d'hémoglobine, contrôlé à 10, 21 et 31 SA montraient un taux d'hémoglobine autour de 7,5 g/dl. Les 3 échographies recommandées ont été réalisées ; et strictement normales. Mme M. a été hospitalisée à 34 SA, 24 heures dans le service de grossesses pathologiques, pour suspicion de CVO, puis le jour de sa consultation au SIG en prévision de l'accouchement. La conduite à tenir de l'hématologue a été d'être le moins interventionniste possible, avec réalisation de l'accouchement dans les meilleurs conditions d'hydratation possible : il fallait prévoir une hydratation de 3 L/j 24 heures auparavant avec

contrôle de la diurèse et de l'hémoglobine. Si l'hémoglobine était en dessous de 8, il y avait possibilité de programmer une transfusion d'échange avec un objectif à 9 g/dl soit une transfusion de 400 cc et une saignée de 200 cc, soit en pratique une saignée de 50 cc tous les 100 cc transfusés. Une transfusion d'échange a donc été réalisée, amenant le taux d'hémoglobine S à 74,1 %, et une maturation programmée, mais Mme M. s'est mise en travail spontanément, et le travail a été dirigé. Finalement, devant des anomalies de l'ERCF et un liquide amniotique méconial, il a été décidé de réaliser une césarienne en cours de travail. Mme M. a donc donné naissance à un garçon de 3640 grammes, d'Apgar 10/10. Les pH artériels et veineux étaient de 7,23 et 7,27. Les suites de couches ont été sans particularités ; Mme M. a bénéficié d'une antibioprofylaxie par Oracilline, 3 MU par jour. A J3, son taux d'hémoglobine était de 7,7 g/dl. Ses ordonnances de sorties comprenaient un traitement par Fumafer<sup>®</sup> 3 comprimés par jour, Speciafoldine<sup>®</sup> 2 comprimés par jours et Laroscorbine<sup>®</sup> 500 mg 1 comprimé par jour pendant 1 mois et demi, Lovenox<sup>®</sup> 0,4 pendant 10 jours, et une contraception par Cérazette<sup>®</sup> à débiter à J15. Une consultation en hématologie et en cardiologie ont également été programmées.

---

**DOSSIER 5 Mme A. 25 ans, 2006**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose hétérozygote S/C
<b>Origine géographique</b>	Togo
<b>Hémoglobine de base</b>	11 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crises douloureuses</li><li>- Infections urinaires récidivantes</li><li>- Ulcère gastrique ?</li><li>- Notion de paludisme mais recherche négative</li><li>- G3P2 : 2 AVB à terme, 2 enfants de 2400 g ; 1 IVG.</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Non
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Terme et type grossesse</b>	Janvier 2007, grossesse unique
<b>Hydréa<sup>®</sup> avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non, car équipe non informée de la drépanocytose de la patiente avant son malaise
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hospitalisation à 28 SA pour crise d'anémie sévère à 3,5 g/dl d'hémoglobine avec malaise ; carence en folates, transfusion de 5 CG</li><li>- Hospitalisation suite à un accident de la voie publique</li></ul>
<b>Accouchement</b>	AVB à domicile à 39 SA Naissance d'une fille de 3220 g, Apgar 10.
<b>Suites de couche</b>	Sans particularités
<b>Conjoint</b>	Originaire du Bénin
<b>Enfant</b>	Non renseigné

---

Mme A. est arrivée en France deux ans avant sa grossesse. Elle a accouché deux fois par voie basse en Afrique, de deux enfants pesant aux alentours de 2400 grammes. Il s'agissait d'un conjoint différent. On note également dans ses antécédents une interruption volontaire de grossesse (IVG). Sa grossesse a été découverte tardivement, à 15 SA. L'échographie de 12 SA n'a donc pas été réalisée. Elle a bénéficié par la suite de 8 échographies, dans un contexte de troubles du rythme fœtal (extrasystoles). On note dans ses sérologies un contact ancien avec l'hépatite B. Mme C a du être hospitalisée à 28 SA pendant 1 semaines, pour anémie sévère à 3,5 g/dl. Elle avait été adressée aux urgences pour malaise à domicile. L'ERCF

montrait des ralentissements profonds à 80 bpm, avec une VCT à 3,8. C'est suite à ce malaise que l'équipe obstétricale a été informée de la drépanocytose de la patiente, lors d'un bilan anémique complet. Lors de cette hospitalisation qui a duré 10 jours, les soins réalisés ont été une oxygénothérapie, une transfusion de 5 CG permettant à l'hémoglobine de remonter à un taux de 9,5 g/dl, la mise en place d'un traitement anticoagulant par Lovenox<sup>®</sup> 0,4 jusqu'à la fin de la grossesse et 6 semaines après, et un traitement par Speciafoldine<sup>®</sup> 5 mg 2 fois par jours devant une carence en folates. Devant cette anémie sévère a été réalisée une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) à 32 SA, celle-ci ne montrait pas de lésions de type clastiques ou hémorragiques. Elle a par la suite été suivie toutes les semaines au SIG, et une surveillance par sage-femme à domicile 2 fois par semaine a été mise en place. Elle a accouché à domicile à 39 SA d'une petite fille de 3220 grammes, d'Apgar 10/10. Les suites de couches ont été sans particularités. Ses ordonnances de sortie comprenaient un traitement par Tardyferon B9<sup>®</sup> 2 comprimés par jour pendant 1 mois ½ et du Lovenox 0,4<sup>®</sup> pendant 6 semaines. La contraception était à revoir à la visite post-natale. Une consultation en hématologie était prévue un mois et demi après.

---

**DOSSIER 6 Mme C. 31 ans, 2007**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose S/C
<b>Origine géographique</b>	Bénin
<b>Hémoglobine de base</b>	9,5 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crise douloureuse ayant permis le diagnostic de drépanocytose</li><li>- Cœlioscopie</li><li>- G0P0</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Non
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Terme et type grossesse</b>	Juillet 2007, grossesse gémellaire MCBA
<b>Hydréa® avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 1 hospitalisation pour augmentation de la vitesse systolique cérébrale et ralentissement sur jumeau gauche</li><li>- 2 hospitalisations pour crise douloureuse, la deuxième étant jusqu'à l'accouchement</li></ul>
<b>Accouchement</b>	Césarienne à 35 SA + 6 j suite à un échec de maturation pour tachycardies fœtales et infléchissement des courbes de croissance. Naissance de 2 filles, de 2900 g et 2320 g, d'Apgar 10. Hémorragie de la délivrance ayant nécessité la transfusion de 3 CG, 1 PFC et une embolisation
<b>Suites de couche</b>	Hyperplaquettose
<b>Conjoint</b>	Electrophorèse de l'hémoglobine normale
<b>Enfants</b>	Drépanocytose hétérozygote A/S pour les 2 filles

---

Mme C. est issue d'une famille de 4 enfants. Sa sœur et ses deux frères sont atteints de drépanocytose, ainsi que ses parents, le type de drépanocytose n'étant pas spécifié. Le mari de Mme C. est quant à lui d'origine française, et l'électrophorèse de l'hémoglobine qu'il a réalisée est normale. La drépanocytose de Mme C. a été découverte 2 ans avant le début de sa grossesse, suite à une crise douloureuse. Sa grossesse est une grossesse gémellaire monochoriale bi-amniotique (MCBA). Son suivi clinique et paraclinique a été très important, du fait du type de gémellarité et par conséquent du risque du syndrome transfuseur-transfusé (STT). Elle a donc bénéficié de 15 échographies, entre 12 SA + 5 jours et 34 SA + 5 jours, qui n'a laissé suspecté un STT que jusqu'à 24 SA : un hydramnios sur le jumeau droit s'est résolu

spontanément à 24 SA, annulant l'amniodrainage programmé. Les 2 dernières échographies, à 34 SA + 1 jour et 34 SA + 5 jours ont montré un infléchissement de la courbe de croissance du jumeau gauche, avec une estimation des poids fœtaux de 2800 grammes, contre 2000 grammes. Mme C. a bénéficié d'un suivi par sage-femme à domicile dès 26 SA. Elle a du être hospitalisée trois fois : la première, pendant 10 jours, à 29 SA pour augmentation de la vitesse systolique cérébrale et ralentissement à l'ERCF chez le jumeau gauche. La deuxième pendant 24 heures, à 33 SA, pour douleurs articulaires intenses non soulagées par antalgiques per os, pour lesquelles elle a été traitée par Perfalgan<sup>®</sup> 1 gramme 4 fois par jour, Lovenox<sup>®</sup> 0,4 1 fois par jour, Morphine 10 mg en sous-cutané 3 fois par jour, une oxygénothérapie et une hyperhydratation. Le lendemain elle revient pour une nouvelle crise. Elle reste hospitalisée jusqu'à l'accouchement, avec le même traitement que décrit ci-dessus. Une maturation est décidée devant l'infléchissement de la courbe de croissance, la présence de tachycardies fœtales, et des conditions locales défavorables. Une césarienne est finalement réalisée à 35 SA + 6 jours, sous rachianesthésie, pour échec de maturation et refus d'une deuxième maturation par la patiente. Elle donne naissance à deux filles de 2900 et 2320 grammes, d'Apgar 10/10, le pH artériel de la première étant à 7,30, et de la deuxième à 7,28. La césarienne se complique d'une hémorragie grave de la délivrance, se manifestant par de nombreux caillots à l'expression utérine accompagnés d'un saignement actif. 10 unités de Syntocinon<sup>®</sup> sont injectées en intraveineux direct ; les saignements persistant, la patiente est mise sous Nalador<sup>®</sup> à la seringue électrique, un massage utérin est réalisé et un sac de sable posé sur le fond utérin. L'hémocue réalisé montre une valeur de 10,1 g/dl. L'hémorragie ne cessant pas, il est décidé de réaliser une embolisation, la patiente étant stable d'un point de vue hémodynamique. L'embolisation est précédée d'une transfusion de 3 CG et d'1 PFC. Dans les suites de couches, on note une hyperplaquettose à 1 019 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. L'hémoglobine est quant à elle normale à 9,1 g/dl. Ses ordonnances de sortie comprennent un traitement par Tardyferon B9<sup>®</sup> 2 comprimés par jour pendant 1 mois, un contrôle des plaquettes 1 semaine plus tard et une contraception par Microval<sup>®</sup> à débiter à J15. Une consultation en médecine interne est programmée 3 mois plus tard.

---

**DOSSIER 7 Mme T. 33 ans, 2004**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose S/C
<b>Origine géographique</b>	Côte d'Ivoire
<b>Hémoglobine de base</b>	11,3 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Crises douloureuses vaso-occlusives, dont une en rapport avec une infection ORL et vraisemblablement une pneumopathie</li><li>- Douleurs chroniques</li><li>- Paludisme : dernier accès palustre en novembre 2001</li><li>- Hépatite B ancienne guérie</li><li>- Allergie à la nivaquine</li><li>- G4P2 : 2 enfants encore en Côte d'Ivoire, tous les deux atteints de drépanocytose, pesant 2250 g et 3300 g à la naissance. 2 IVG avec curetage</li></ul>
<b>Antécédent de transfusion</b>	Non
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Terme et type grossesse</b>	Décembre 2004, grossesse unique
<b>Hydréa® avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Microcytose et carence martiale</li></ul>
<b>Accouchement</b>	AVB par forceps à 38 SA sous péridurale, réalisé partie moyenne pour bradycardie fœtale Naissance d'un garçon de 3250 g, Apgar 10/10.
<b>Suites de couche</b>	Sans particularités
<b>Conjoint</b>	Origine française
<b>Enfant</b>	Drépanocytose hétérozygote A/S

---

Mme T. est arrivée en France un an avant le début de sa grossesse. Elle a auparavant accouché en Côte d'Ivoire d'une fille de 2250 grammes et d'un garçon de 3300 grammes, tous les deux atteints de drépanocytose, le type n'étant pas précisé. Sa grossesse s'est bien déroulée ; elle a été suivie tous les mois par un obstétricien. La conduite à tenir pour la grossesse et l'accouchement a été d'être le moins interventionniste possible, et de discuter d'un traitement par héparine lié aux risques thrombotiques. Elle a bénéficié d'une échographie cardiaque au 6<sup>ème</sup> mois qui était normale. On note dans ses sérologies une hépatite B ancienne. Concernant

son suivi paraclinique, Mme T. a bénéficié de 3 échographies aux termes habituels, toutes étant normales ; on notait toutefois un placenta de grade II-III à la troisième échographie. Son taux d'hémoglobine était autour de 11 g/dl, et a été surveillé au 5<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois. Elle s'est mise en travail spontanément à 38 SA et a accouché par forceps partie moyenne pour bradycardie fœtale, d'un petit garçon de 3250 grammes, d'Apgar 10/10. Les pH artériels et veineux étaient de 7,24 et 7,26. Les suites de couches ont été normales, avec une hémoglobine à 9g/dl à J2. Ses ordonnances de sorties comprenaient un traitement par Fumafer<sup>®</sup> 3 comprimés par jour, Speciafoldine<sup>®</sup> 2 comprimés par jours et Laroscorbine<sup>®</sup> 500 mg 1 comprimé par jour pendant 1 mois et demi, Lovenox<sup>®</sup> 0,4 pendant 10 jours.

---

**DOSSIER 8 Mme E. 32 ans, 2002 et 35 ans, 2005**

---

<b>Type drépanocytose</b>	Drépanocytose S/β+
<b>Origine géographique</b>	Côte d'Ivoire
<b>Hémoglobine de base</b>	10 g/dl
<b>Antécédent particulier</b>	- G2P0 : 2 fausses couches avec curetage en Côte d'Ivoire - Allergie Nivaquine
<b>Antécédent de transfusion</b>	Non
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	Non
<b>Conjoint</b>	Originaire de Côte d'Ivoire, drépanocytose hétérozygote A/S
<i>Grossesse 1</i>	
<b>Terme et type grossesse</b>	Octobre 2002, grossesse unique
<b>Hydréa® avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non car drépanocytose diagnostiquée en suites de couche.
<b>Complications</b>	Protéinurie isolée
<b>Accouchement</b>	Césarienne à 39 SA + 4 j pour souffrance fœtale aiguë (liquide méconial et ralentissements variables). Naissance d'un garçon de 2970 g, Apgar 10/10
<b>Suites de couche</b>	Infection urinaire, anémie à 6,6 g/dl traitée par Veinofér.
<b>Enfant</b>	Drépanocytose homozygote S/S
<i>Grossesse 2</i>	
<b>Terme et type grossesse</b>	Septembre 2005, grossesse unique
<b>Hydréa® avant grossesse</b>	Non
<b>Intervention programmée</b>	Non
<b>Complications</b>	Non
<b>Accouchement</b>	Césarienne à 38 SA + 4 j pour utérus cicatriciel et bassin généralement rétréci. Naissance d'un garçon, de 3390 g, Apgar 10/10
<b>Suites de couche</b>	Sans particularités
<b>Enfant</b>	Drépanocytose hétérozygote S/β+ : réalisation d'une biopsie de trophoblaste en cours de grossesse

---

Mme E. est arrivée en France 1 an avant le début de sa première grossesse. On note chez son mari une drépanocytose hétérozygote A/S, dans un contexte de drépanocytose familiale. Concernant sa première grossesse, Mme E. a été suivie au CHU pour ses 3 derniers mois, ainsi

qu'à 39 SA au SIG pour une protéinurie isolée. Les 3 échographies réalisées aux termes habituels étaient normales. Une échographie supplémentaire a été effectuée le jour de la consultation au SIG, et montrait des doppler normaux, avec des biométries entre le 25<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentile. Mme E. a consulté à 39 SA + 4 jours devant des métrorragies. L'ERCF montrant des ralentissements variables, le liquide étant méconial, et le col non en travail, il a été réalisée une césarienne sous rachianesthésie pour souffrance fœtale. Mme E. a donné naissance à un petit garçon de 2970 grammes, d'Apgar 10/10. Les pH artériels et veineux étaient de 7,31 et 7,34. Les suites de couches ont été marquées par une infection urinaire à Enterobacter, traitée par Orelox<sup>®</sup>. Le taux d'hémoglobine étant à 6,6 g/dl à J6, Mme E a été traitée par Veinofer<sup>®</sup>, 3 ampoules à 2 reprises, à 48 heures d'intervalle. Ses ordonnances de sorties comprenaient un traitement par Tardyferon B9<sup>®</sup> 2 comprimés par jour, Speciafoldine<sup>®</sup> 2 comprimés par jours et Laroscorbine<sup>®</sup> 500 mg 1 comprimé par jour pendant 2 mois, 1 injection de Lovenox<sup>®</sup> 0,4 par jour pendant 1 semaine et une contraception par Microval<sup>®</sup> à débiter à J21. Est également prescrit un contrôle de NFS 15 jours et 1 mois plus tard. Le fils de Mme E. a été dépisté drépanocytaire homozygote S/S.

Pour sa deuxième grossesse, Mme E. a souhaité la réalisation d'une biopsie de trophoblaste à 12 SA, ayant son premier enfant atteint de la maladie. Concernant son suivi clinique, Mme E. a consulté au CHU pour son 8<sup>ème</sup> et son 9<sup>ème</sup> mois, ainsi que 5 fois aux urgences d'obstétrique pour contractions utérines, entre 34 et 38 SA. Les 3 échographies réalisées aux termes habituels étaient normales, avec des biométries autour du 90<sup>ème</sup> percentile. Devant l'intensité des contractions, une césarienne a été programmée, pour utérus cicatriciel et bassin généralement rétréci. Mme E. a donné naissance à un garçon de 3390 grammes, d'Apgar 10/10. Les pH artériels et veineux étaient de 7,15 et 7,23. Les suites de couches ont été normales. A J5, le taux d'hémoglobine est de 9,1 g/dl et le taux de plaquettes de 266 000 par mm<sup>3</sup>. Ses ordonnances de sorties comprenaient un traitement par Fumafer<sup>®</sup> 3 comprimés par jour, Speciafoldine<sup>®</sup> 2 comprimés par jours et Laroscorbine<sup>®</sup> 500 mg 1 comprimé par jour pendant 1 mois 1/2, 1 injection de Lovenox<sup>®</sup> 0,4 par jour pendant 10 jours, du paracétamol si douleur. Est également prescrit un contrôle de NFS 1 mois plus tard. L'électrophorèse de l'hémoglobine du garçon évoquait une drépanocytose S/β+.

Ces dossiers nous illustrent ainsi la prise en charge des grossesses au CHU de Nantes, en fonction de la gravité de la drépanocytose et des complications rencontrées. En ce qui concerne le terme, le poids de naissance et le mode d'accouchement, la grossesse gémellaire du dossier 6 n'a pas été incluse dans les statistiques devant le plus grand risque de prématurité et d'hypotrophie liée à la gémellarité et non à la drépanocytose même.

### **2.1 Caractéristiques du groupe :**

Nous avons obtenu 8 dossiers. Parmi eux, nous comptons 4 drépanocytoses homozygotes dont 1 associée à une  $\alpha$ -thalassémie, 3 drépanocytoses S/C et 1 drépanocytose S/ $\beta$ +. Notons que 2 d'entre-elles sont originaires du Bénin, 2 sont originaires de Côte d'Ivoire ; les 4 autres femmes sont originaires de Centrafrique, du Niger, du Togo et du Congo.

### **2.2 Antécédents :**

#### **2.2.1 Médicaux :**

La quasi-totalité des femmes ont dans leurs antécédents des crises douloureuses, parfois à répétition. La transfusion antérieure à la grossesse ne concerne que les drépanocytoses homozygotes, soit 3 des 4 femmes drépanocytaires S/S. Seule une des patientes était traitée par Hydréa<sup>®</sup> avant la grossesse, devant la sévérité clinique de sa drépanocytose.

#### **2.2.2 Obstétricaux :**

Les antécédents obstétricaux des 8 dossiers décrits ci-dessus sont résumés dans le tableau qui suit, et on compte un total de 20 grossesses. Notons que le dans le dossier 6, la grossesse a mené à la naissance de 2 enfants, soit un total de 15 enfants.

<b>2.2.2.1.1 Drépanocytose</b>	<b>S/S</b>				<b>S/C</b>			<b>S/<math>\beta</math>+</b>	
<b>Dossier</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>Total</b>
Grossesses évolutives	1	2	1	1	3	1	3	2	<b>14</b>
<i>Naissance vivante</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>15</i>
FCS	0	0	1	0	0	0	0	2	<b>3</b>
IVG	0	0	0	0	1	0	2	0	<b>3</b>
Gestité totale	1	2	2	1	4	1	5	4	<b>20</b>

### **2.3 Diagnostic anténatal :**

Il ne concerne qu'une seule des grossesses, et a été réalisé suite à la précédente naissance au sein du même couple d'un enfant porteur d'une drépanocytose homozygote. Il s'agit dans leur cas d'une biopsie de trophoblaste. Le statut électrophorétique du père est connu dans 3

dossiers. Dans 4 autres dossiers il s'agit de pères d'origine française. Nous ne connaissons pas le statut du père pour un seul des dossiers. Il s'agit d'un homme originaire du Bénin donc à fort risque d'être atteint d'une mutation.

## **2.4 Evolution de la grossesse :**

### **2.4.1 Complications :**

Toutes les patientes présentant une drépanocytose S/S ont été hospitalisées pour crise douloureuse (on note cependant une suspicion de CVO pour l'une d'elle), et ce lors de chacune de leur grossesse lorsqu'elles en ont eu plusieurs. Les autres complications rapportées ont été une suspicion d'embolie pulmonaire, une suspicion de toxémie gravidique dans un contexte d'hémolyse, et une cytololyse hépatique dans un contexte d'hépatite B active. 1 patiente S/C sur les 3 a présenté 2 CVO nécessitant une hospitalisation. Concernant les 2 autres grossesses S/C, 1 patiente a présenté une crise d'anémie sévère à 3,5 g/dl, avec une carence en folates ; on ne note pour la dernière grossesse S/C qu'une carence martiale et une microcytose. Concernant la grossesse S/β+, elle n'a présenté qu'une protéinurie isolée lors de sa première grossesse. Sa deuxième grossesse s'est déroulée normalement.

### **2.4.2 Transfusions :**

Une seule des grossesses a nécessité un protocole transfusionnel programmé, devant la sévérité de la drépanocytose et la vasculopathie antérieure. Par contre, 3 autres grossesses ont nécessité des transfusions : 2 drépanocytoses S/S ont eu des transfusions d'échange en vue de leur césarienne, afin de réduire le taux d'HbS. 1 drépanocytose S/C a nécessité une transfusion de 5 CG pour anémie sévère. La dernière transfusion a eu pour indication une hémorragie de la délivrance, donc non en rapport avec la drépanocytose.

## **2.5 Accouchement :**

### **2.5.1 Terme et mode d'accouchement :**

Les termes de naissance vont de 36 SA à 40 SA + 2 j, soit une moyenne de 38 SA + 4 j et une petite prématurité pour le terme le plus faible. Sur les 9 grossesses étudiées (nous rappelons que la grossesse gémellaire n'est pas incluse), 6 ont eu une césarienne. Notons que toutes les césariennes ont été réalisées sous rachianesthésie, et 2 des 3 accouchements voie basse sous péridurale, le 3<sup>ème</sup> ayant eu lieu à domicile. Sur les 6 césariennes, 2 ont été réalisées pour souffrance fœtale, induisant une deuxième césarienne pour utérus cicatriciel lors d'une grossesse suivante, cette indication correspondant à 3 grossesses. 1 autre césarienne a été réalisée pour échec de maturation.

<b>Dossier</b>	<b>Terme (SA)</b>	<b>Poids des enfants (g)</b>
<b>1</b>	40,28	3230
<b>2</b>	39,15	2700
<b>3</b>	36	2400
<b>3<sup>bis</sup></b>	38	3090
<b>4</b>	39	3640
<b>5</b>	39	3220
<b>7</b>	38	3250
<b>8</b>	39,57	2970
<b>8<sup>bis</sup></b>	38,57	3390
<b>Moyenne</b>	<b>38,62</b>	<b>3098,9</b>

### **2.5.2 Le nouveau-né :**

Concernant nos dossiers, nous rapportons 15 naissances, sachant que parmi elles nous comptons une naissance suite à une grossesse gémellaire. Nous n'avons pu en étudier que 11, les 4 autres naissances ayant eu lieu en Afrique. Le poids moyen de tous ces enfants, lorsque l'on exclu le poids des enfants issus de la grossesse gémellaire, est arrondi à 3100 g, avec des extrêmes de 2400 g à 3640 g. Le tableau ci-dessus récapitule les poids de naissance ainsi que les termes d'accouchement.

### **2.5.3 Délivrance :**

Nous avons 1 cas d'hémorragie de la délivrance après césarienne, ayant nécessité une embolisation. Il s'agit d'une drépanocytose S/C, mais présentant une grossesse gémellaire, facteur de risque d'hémorragie.

## **2.6 Suites de couches :**

Plusieurs complications ont été rencontrées pour les drépanocytoses S/S :

- On note une crise vaso-occlusive à J2 accompagnée d'une ostéonécrose de tête fémorale.
- On rapporte également un abcès de paroi.

Une femme présentant une drépanocytose S/S a été hospitalisée en réanimation chirurgicale en post partum immédiat pendant 24 heures lors de ses 2 grossesses afin de surveiller de plus près l'apparition d'éventuelles complications. Notons que les suites de couches pour les femmes présentant une drépanocytose S/C ou S/β+ ont été strictement normales.

---

## DISCUSSION

---

### 1 Prise en charge de la grossesse :

#### 1.1 Le suivi :

Le suivi rapproché des grossesses chez des femmes présentant une drépanocytose est primordial, notamment lorsqu'il s'agit d'une drépanocytose homozygote. Nous avons vu précédemment que deux éléments-clé permettant la classification de la grossesse comme à risque ou non étaient le taux d'hémoglobine et la sévérité clinique de la drépanocytose avant la grossesse, évaluée grâce à la fréquence des crises et au doppler transcrânien. Le taux d'hémoglobine de base de nos patientes a pu être recueilli grâce au suivi hématologique précédant la grossesse, et nous constatons effectivement une anémie, plus profonde chez les drépanocytoses S/S, comparées aux drépanocytoses S/C. Une seule patiente était traitée par Hydréa<sup>®</sup> avant sa grossesse, sachant que celle-ci a été de découverte tardive. Les suivis obstétricaux des patientes ont été d'une manière générale soigneux. Il nous a été difficile de connaître précisément les suivis hématologiques en cours de grossesse. Il paraît important de noter que le suivi des patients drépanocytaires s'est organisé ces dernières années au CHU de Nantes, devant l'augmentation constante du nombre de patients présentant cette pathologie. Actuellement, la structure suit plus de cent patients de tout âge. Le suivi des patientes présentant un syndrome drépanocytaire majeur fait également intervenir des notions culturelles et sociales : en effet, c'est un accueil de la **précarité**. Il est par conséquent indispensable de mettre en place un suivi par une **assistante sociale** au cours de la grossesse, moment privilégié pour rentrer en contact avec les patientes, ceci étant facilité par des hospitalisations fréquentes.

#### 1.2 Les complications :

##### 1.2.1 Maternelles :

Dans une étude menée en Guadeloupe entre 1993 et 1997 sur 58 femmes soit 68 grossesses (33 S/S, 30 S/C, 3 S/ $\beta^+$  et 2 S/ $\beta^0$ ), Samuel et al. [15] a décrit que les complications les plus fréquentes étaient les crises douloureuses vaso-occlusives, concernant 88 % des SS et 27 % des S/C, et qu'elles étaient souvent accompagnées d'une aggravation de l'anémie et/ou d'un contexte infectieux. Au cours de cette étude a aussi été notée une sévérité clinique plus

marquée chez les patientes S/S que chez les patientes S/C ; notons que le STA a été retrouvé quel que soit le génotype mais plus fréquemment chez les S/S.

Powars et al. [8] ont rapporté que 55,8 % des patientes drépanocytaires ont eu au moins une crise vaso-occlusive au cours de la grossesse et 42,9 % ont eu des complications médicales à type d'AVC, d'arthrites septiques, insuffisances rénales, infections pulmonaires.

Neonato et al [21] dans son étude sur 299 patients drépanocytaires a montré que l'association avec une  $\alpha$ -thalassémie réduisait fortement les AVC mais augmentait les crises douloureuses. Nous n'avons qu'une patiente présentant ce type de drépanocytose.

Il a été prouvé dans diverses études que l'incidence de pré-éclampsie était augmentée dans la drépanocytose ; Koshy et Burd [8] avaient une incidence entre 14 % et 22 % chez les patientes malades, contre 4 % chez les femmes afro-américaines non atteintes. On peut relier ces chiffres à des anomalies placentaires fréquentes chez ces patientes [14] : celles-ci concernent la taille, la localisation et l'adhérence du placenta à la paroi utérine. On note également une altération de celui-ci due à la baisse du flux sanguin utérin et aux traumatismes vaso-occlusifs. Cela se manifeste par des infarctus placentaires, des calcifications, une augmentation du dépôt de fibrine, etc. Toutes ces anomalies vasculaires sont à corrélérer aux RCIU rencontrés fréquemment chez les femmes drépanocytaires.

Comme dans la littérature, nous avons rencontré davantage de complications chez les patientes S/S que chez les autres types de drépanocytose, en particulier concernant les crises douloureuses, même si aucun génotype ne peut être exclu du risque de complications graves. Une patiente S/S a été hospitalisée pour suspicion de toxémie gravidique dans un contexte d'hémolyse, finalement diagnostiquée comme cholestase gravidique.

### **1.2.2 Fœtales :**

Samuel et al. [15] note dans son étude un taux de 15 % de RCIU chez les patients S/S, 3,3 % chez les S/C et un taux de 12 % de MFIU chez les S/S (pas de décès fœtal chez les S/C). Il précise toutefois que deux des MFIU peuvent être liées au comportement maternel.

Dans une étude de cohorte réalisée en Jamaïque, Serjeant et al. [27] a sélectionné des bébés dépistés drépanocytaires depuis juin 1973 sur une période de 8 ans et demi, afin de les suivre depuis leur naissance jusqu'à leur première grossesse. Il a ainsi pu comparer 94 grossesses chez 52 sujets et 157 grossesses chez 68 témoins. Il note un taux d'avortement spontané (perte de grossesse avant 24 SA) de 36 % contre 10 % chez les femmes drépanocytaires. Il a prouvé que les bébés des femmes drépanocytaires avaient un âge gestationnel plus bas, un poids de naissance plus faible comparé aux témoins, ainsi qu'un taux plus bas d'accouchements en vie.

Il a également montré qu'un évènement clinique aigu lié à la drépanocytose, abaissait à chaque fois le poids de naissance d'un petit pourcentage.

Contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature, nous n'avons pas noté de décès néonatal, de faible poids de naissance ou d'accouchement prématuré. Le taux de fausse couche spontanée peut être comparé à celui d'une population normale. Nous sommes cependant en présence de trop peu de dossiers. La conduite à tenir qui se dégage de ces études est la nécessité absolue de prévenir les complications aiguës de la drépanocytose, afin de préserver le poids de naissance des enfants et limiter le taux de naissances prématurées.

### **1.3 Le programme transfusionnel :**

A travers 3 observations cliniques regroupant 5 grossesses, Salque et al. [26] conclue que la thérapie transfusionnelle est devenue incontournable chez les femmes drépanocytaires, et préconise l'usage de transfusion prophylactique systématique dès le début de la grossesse en cas de drépanocytose sévère ou chez des patientes ayant déjà présenté plusieurs accidents obstétricaux, les risques d'allo-immunisation étant aujourd'hui très réduits. Carles [5] a réagit à propos de cet article, en faisant part de l'expérience d'un centre hospitalier de Guyane, où les protocoles transfusionnels sont pratiqués à partir de 26-28 SA, avec des bénéfices spectaculaires, mais seulement concernant les syndromes drépanocytaires majeurs avec des antécédents de complications liées à la drépanocytose ou ayant des crises fréquentes. Cependant, la transfusion systématique n'est pas pratiquée dans cet établissement, le risque majoré de fausses couches spontanées n'étant pas suffisamment important pour justifier d'une telle pratique. Koshy et al [8] ont rapporté que la transfusion prophylactique n'améliorait pas les résultats périnataux mais pouvaient réduire l'incidence des crises drépanocytaires.

Dans l'étude de Samuel et al. [15], 64 % des femmes S/S, 3,3 % des femmes S/C, 2 femmes S/ $\beta^+$  et 1 S/ $\beta^+$  ont nécessité au moins une transfusion au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Il s'agit de transfusions ponctuelles visant à traiter un état anémique mal toléré ou une autre complication liée à la drépanocytose. Sur ce point de vue, tous les auteurs s'accordent pour inclure la transfusion ponctuelle dans le traitement des évènements aigus de la drépanocytose.

Le débat reste ouvert quant à la transfusion prophylactique systématique : en effet, il existe dans la littérature autant d'articles pour la transfusion prophylactique que pour la transfusion de nécessité. Il faudra dans tous les cas toujours mettre en balance les bénéfices et les risques d'une transfusion, les risques étant les hépatites, la surcharge en fer, l'allo-immunisation et les réactions allergiques. Une contamination par le VIH ne peut pas être totalement exclue [14]. En Guadeloupe, la politique transfusionnelle est restrictive, mais la transfusion se fera tout de

même plus facilement chez une patiente atteinte de drépanocytose [30]. On note globalement un intérêt à réaliser un échange transfusionnel à partir de la 22<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée chez les patientes ayant les antécédents les plus graves [20].

Dans nos dossiers, seule une femme atteinte de drépanocytose S/S a eu un programme transfusionnel établi dès le début de la grossesse, devant la sévérité de sa drépanocytose. Les autres transfusions ont été réalisées en fonction de la clinique et des complications présentes. Les indications de transfusions décrites dans la littérature [14-37] sont : la toxémie, les grossesses gémellaires, l'antécédent de mortalité périnatale, la septicémie, l'insuffisance rénale aiguë, le STA, l'évènement neurologique récent, l'hypoxémie, la phlébite et la préparation pour une intervention chirurgicale.

## **2 Issues de la grossesse :**

### **2.1 Mode d'accouchement :**

Dans son étude sur 58 femmes, Samuel et al. [15] a trouvé un taux de césarienne de 48 %, avec des différences entre les drépanocytoses S/S (59 %) et S/C (34,5 %). Il faut noter que la majorité des indications étaient obstétricales. En effet, dans son étude, Serjeant et al [27] a également noté comme indication de césarienne les défauts de progression, les souffrances fœtales, les disproportions fœto-pelviennes et la pré-éclampsie ou l'éclampsie, sans différence entre les sujets et les témoins.

Concernant nos 8 dossiers, les naissances par césarienne ont été les plus nombreuses, mais les indications ont aussi été majoritairement obstétricales, la présence d'un utérus cicatriciel induisant une césarienne future de façon quasi systématique.

### **2.2 Poids de naissance :**

Dans l'étude sur 58 femmes, Samuel et al. [15] a noté que le poids de naissance des enfants était significativement moins important chez les mères S/S que chez les mères S/C (2553 g versus 2969 g) pour un terme à l'accouchement de 37 SA. La mortalité périnatale était extrêmement faible et identique dans les 2 groupes.

L'étude de Serjeant et al. [27] a prouvé que le nombre d'évènements cliniques au cours de la grossesse influençait le poids de naissance des enfants, en ce qui concerne les crises douloureuses et les infections du tractus urinaire.

Dans l'observation de nos dossiers, nous avons retrouvé un poids moyen de naissance de 3100 grammes, ce qui est tout à fait normal, et correspond à des naissances à terme pour quasiment tous les dossiers.

### **2.3 Le post-partum :**

Toujours dans l'étude de Samuel et al. [15], 17 grossesses sur les 68 ont présenté des complications du post-partum : 51,5 % pour les SS et 10 % pour les SC ( $p < 0,0004$ ), le plus souvent il s'agissait d'aggravations de l'anémie nécessitant une transfusion. Venaient ensuite le STA, puis des CVO et enfin 2 embolies pulmonaires chez des patientes atteintes de STA. Il a noté 2 transferts en réanimation.

Dans l'étude de Serjeant et al [27], on note un taux de rétention placentaire un peu plus important chez les sujets que chez les témoins, nécessitant une délivrance artificielle et une révision utérine. Il ne note cependant aucune différence dans le risque hémorragique.

Le traitement d'une autre complication, uniquement obstétricale cette fois, a été introduit par Chiron et al. [7] dans un article sur les céphalées post-anesthésie péridurale, liées à une brèche. En effet, le traitement habituel dans ces maux de tête posturaux résistants est le « blood-patch ». Or, devant le risque d'inflammation lié à une injection de sang autologue, l'équipe a mis au point une technique par injection de colloïde dans l'espace péridural pour colmater la brèche. Cet aparté introduit la notion que toute complication obstétricale observée chez une patiente présentant une drépanocytose doit avoir une évaluation de compatibilité de son traitement, afin de garantir la sécurité de la patiente.

Il faut garder à l'esprit que le post partum est une période à risque de complications graves et brutales, pouvant aller jusqu'au décès maternel. Celles que nous avons rencontrées ne concernaient que des femmes atteintes de drépanocytose S/S. Une patiente a été transférée en réanimation chirurgicale suite aux césariennes de ses deux grossesses et a nécessité la reprise d'un abcès de paroi pour sa première grossesse. On note également une CVO accompagnée d'une ostéonécrose de tête fémorale pour une autre patiente.

### **3 Le diagnostic anténatal :**

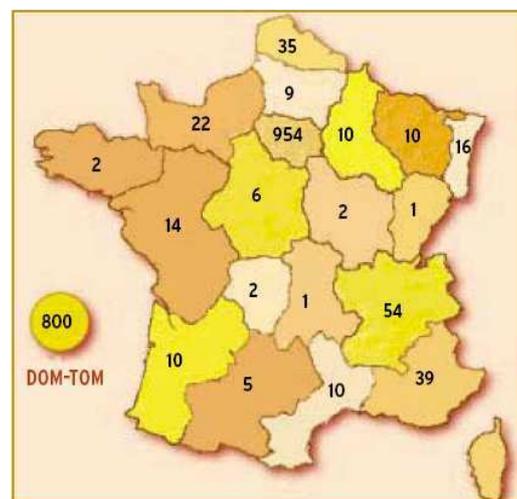
Le diagnostic anténatal inclue le diagnostic pré-implantatoire et en cours de grossesse. Le statut génotypique des parents est préalablement indispensable pour évaluer les risques de transmission à l'enfant et poser l'indication d'une telle démarche. Dans le cas de la drépanocytose, lorsque le DPI a pour indication une future greffe de sang de cordon pour un premier enfant atteint dans le même couple, il consiste en une double sélection : celle d'un embryon sain et celle d'un embryon HLA compatible. Il a été montré dans les années 1980 que l'analyse trophoblastique pouvait diagnostiquer la drépanocytose au 1<sup>er</sup> trimestre, ainsi que l'amniocentèse à partir de 15 à 16 SA [8]. C'est en 1996 que Kan et ses associés ont développé une méthode pour le diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel [48].

Dans nos dossiers, seul un couple a eu recours au diagnostic prénatal, suite à la naissance d'un enfant atteint d'une drépanocytose homozygote : il y a eu réalisation d'une biopsie de trophoblaste. Il s'agit de la raison la plus fréquente fournie par les parents pour réaliser un diagnostic. Nous n'avons par contre pas d'exemple de couples ayant eu recours au diagnostic pré-implantatoire. D'une manière générale, le diagnostic anténatal fait intervenir des notions éthiques et culturelles qui peuvent faire reculer certains couples : la sélection d'embryons, l'interruption médicale de la grossesse suite à un diagnostic positif sont autant de décisions qui peuvent être difficiles à prendre et qu'il faudra accompagner d'un encadrement solide.

#### **4 Le diagnostic néonatal :**

Le diagnostic néonatal est tout à fait indispensable, en ce qui concerne les populations à risque de drépanocytose. Dans tous les ouvrages, l'accent est mis sur le devoir d'information des parents quant au risque de transmission à leur enfant, en expliquant les différents résultats possibles et l'importance d'effectuer ce dépistage au troisième jour afin de prendre en charge la maladie. Il est nécessaire que les parents sachent ce qu'est un statut hétérozygote. En effet, le dépistage néonatal permet, certes, de découvrir les enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur, mais dépiste également les hétérozygotes A/S. Autant il faudra se montrer rassurant auprès des parents concernant l'avenir en terme de santé pour leur enfant, autant ce test positif devra mettre l'accent sur un risque familial et entraîner l'étude du statut génétique des parents pour un éventuel enfant à venir.

Cette étude peut être amenée à s'étendre à la famille d'un parent atteint, notamment ses frères et sœur s'ils sont en âge de procréer et s'inquiètent pour leur descendance. Il faudra toujours garder en tête que les parents se souviennent du moment et des conditions de l'annonce d'un diagnostic fait chez leur enfant, et différencier les résultats suspects des résultats dont la probabilité d'être atteint est élevée. Pour illustrer les résultats de la région, l'Annexe 4 comprend les résultats de l'association ANDEMEGEN de 2003 à 2006. On note donc entre 1 et 2 enfants drépanocytaires homozygotes par an pour cette association. Par contre, l'augmentation du nombre de dépistages positifs pour la drépanocytose est constante tous les ans, avec 88 enfants hétérozygotes A/S pour l'année



*Image 6 [3]: répartition des syndromes drépanocytaires majeurs dépistés depuis l'instauration du diagnostic néonatal ciblé jusqu'en 2004.*

2006, traduisant une augmentation de la population africaine dans notre région. L'illustration n°6 donne le nombre de dépistage en France depuis l'instauration du diagnostic néonatal ciblé jusqu'en 2004 : les régions ont intégré le programme national à différentes dates ; le dépistage débuté en 1994 en Ile de France, couvre tout le pays depuis 2000 ; les chiffres de la Corse ont été intégrés dans ceux de la région Provence-Alpes-Côte d'azur. Il apparaît de façon flagrante la prédominance de la drépanocytose en région parisienne et dans les DOM-TOM.

Il est toutefois important de souligner les difficultés rencontrées par les professionnels de santé d'effectuer l'annonce d'un résultat à la famille : en effet, retrouver les patients peut devenir une véritable enquête. Les populations concernées étant souvent dans une situation de précarité, les adresses indiquées sur les cartons de prélèvements ne sont pas toujours les bonnes. Le rôle des PMI (Protection Maternelle et Infantile) est alors d'une grande importance : ces familles sont suivies dans ces structures, et des avis de recherche nationaux sont émis afin de retrouver les enfants atteints de drépanocytose homozygote, et administrer au plus vite l'antibioprophylaxie.

## **5 Période post-natale : l'enfance :**

Si l'enfant est hétérozygote, nous avons vu précédemment qu'il était nécessaire d'en informer ses parents. Le dépliant « Etre hétérozygote, et alors ... » proposé par l'Assurance maladie et l'AFDPHE, peut leur être remis. Cela leur permet d'avoir un support d'information à relire chez eux, afin de poser des questions, se renseigner davantage par Internet par exemple...

Si l'enfant est homozygote, il faut une éducation précoce des parents avec une explication claire de la maladie. La mise en place d'un programme de soin avec une prise en charge par des praticiens informés est indispensable [10], [19]. Celle-ci consiste en :

- Indiquer les motifs de consultation : fièvre élevée, pâleur, asthénie, refus de téter, douleur, augmentation brutale du volume de la rate.
- Dispenser les conseils : hydratation abondante, hygiène de vie correcte, surveiller les conjonctives, les paumes de mains et pieds, palper la rate, ...
- Prévenir les septicémies graves grâce au vaccin conjugué anti-pneumocoque, antibioprophylaxie par pénicilline V [17].

Il existe également un certain nombre de supports d'informations disponibles pour les parents et leur enfant, notamment le dépliant « Information et conseils » et « Carte de soins et d'urgence » proposés par le Ministère de la Santé et des Solidarités, que les enfants pourront toujours avoir sur eux en cas de besoin. De même, les associations de patients drépanocytaires

(liste non exhaustive en Annexe 5) sont très nombreuses et peuvent constituer un lieu où les parents peuvent trouver conseils et réconfort.

## **6 L'information et la prévention :**

Elle est nécessaire et obligatoire pour prévenir tous les événements cliniques aigus liés à la drépanocytose, ayant, comme nous l'avons vu précédemment, une grande implication dans l'issue des grossesses, d'un point de vue maternel et fœtal. Dans certaines études, on rapporte des complications graves liées à des comportements maternels : par exemple dans l'étude de Samuel et al [15], une femme enceinte n'a pas consulté après 48 heures d'hyperthermie à domicile non traitée, et une autre est sortie contre avis médical dans un contexte de RCIU. Les motifs de consultation doivent donc être systématiquement répétés aux patientes et les risques expliqués clairement. Dans une étude prospective sur 108 gestantes menée de 1994 à 1997 au Bénin, Rahimy et al. [24] a basé sa prise en charge sur la fourniture d'information et l'éducation concernant la drépanocytose, en matière d'amélioration du statut nutritionnel et de prévention de la maladie, avec une détection précoce des infections et un usage limité de la transfusion sanguine. Les conseils ont été simples et adaptés à la situation en Afrique, notamment en matière de coût : utilisation de produits locaux accessibles financièrement avec une haute valeur nutritionnelle, supplémentation systématique en fer, folates et vitamines, maintien d'un niveau d'hydratation et d'un haut volume d'urines... Il a montré que dans ces conditions, le statut clinique de la majorité des patientes S/S et S/C n'était pas sérieusement affecté par la grossesse. Dans ces pays, prévenir l'infection palustre est aussi indispensable.

## **7 Prise en charge de la maladie hors grossesse :**

### **7.1 La greffe de sang de cordon :**

En 1984 fut rapportée la première greffe de moelle osseuse chez un patient drépanocytaire [48]. Comme nous l'avons vu, elle ne concerne que les jeunes de moins de 16 ans présentant des complications graves. La greffe de sang de cordon est une alternative à la greffe de moelle osseuse dont le but commun est de remplacer les cellules souches du receveur par celles du donneur, devenant alors la source des cellules sanguines. La drépanocytose faisant partie des indications de greffe, il peut être intéressant de recueillir systématiquement le sang de cordon, visant à guérir un premier enfant d'un couple atteint de drépanocytose lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA compatible. En effet, les maladies du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease ou GVHD) sont moindres lors d'une greffe de sang de cordon que d'une greffe de moelle, les cellules étant très immatures sur le plan immunologique [49].

## 7.2 L'hydroxyurée :

L'hydroxyurée est un traitement de choix utilisé actuellement chez de nombreux enfants atteints de drépanocytose. Toutefois, son usage est contre-indiqué au cours d'une grossesse. Seule une des patientes bénéficie de ce traitement en dehors de la grossesse. Nous pouvons nous demander si, lorsque toutes les femmes drépanocytaires homozygotes seront traitées par l'hydroxyurée en dehors de la grossesse, cela pourra avoir une incidence sur le déroulement de celle-ci, la maladie étant plus équilibrée en dehors.

## 8 La sage-femme et la drépanocytose :

La place de la sage-femme est d'abord dans l'obstétrique physiologique. Mais ses compétences s'étendent au suivi des grossesses pathologiques en collaboration avec le médecin. Nous avons vu que l'incidence de la drépanocytose était en constante progression, et avec l'augmentation de l'espérance de vie des femmes drépanocytaires, nous serons amenées à rencontrer de plus en plus de grossesses chez ces femmes. La sage-femme doit donc connaître cette maladie et sa prise en charge, pour réaliser les soins nécessaires tout au long de la grossesse jusqu'à la naissance de l'enfant : elle doit en effet connaître les médicaments compatibles avec l'état de grossesse, éviter les situations à risque de complications notamment lors de l'accouchement, savoir accueillir une femme en crise douloureuse aux urgences, orienter les patientes vers un spécialiste en cas de besoin et surtout connaître les conseils de base à leur enseigner.

Le rôle de la sage-femme est également d'informer les femmes sur leur maladie, notamment celles porteuses du trait drépanocytaire, concernant le risque de transmission à leur enfant et la prise en charge possible en fonction du statut du père. Elle devra ainsi orienter les couples à risque vers une consultation en génétique.

De part l'évolution de la médecine, le champ d'action de la sage-femme s'est élargi. Elle trouve aussi sa place dans le diagnostic pré-implantatoire et donc dans les services d'assistance médicale à la procréation (AMP) : son rôle est d'accueillir, d'accompagner les couples, elle se veut rassurante ; elle a une fonction administrative et surtout un rôle de coopération avec le gynécologue [2].

Nous proposons donc une fiche de prise en charge type (Annexe 2) d'une femme enceinte drépanocytaire se présentant en consultation d'urgence, comprenant également les soins à réaliser au cours de l'accouchement.

---

## CONCLUSION

---

Devant la fréquence de la drépanocytose dans le monde et son augmentation constante en France par ailleurs, il est nécessaire que tous les soignants soient informés de sa prise en charge, et ce dans toutes les spécialités, les manifestations de la maladie étant multiples. L'obstétrique est un domaine particulièrement concerné, la grossesse restant une situation à risque pour les femmes et leur enfant, devant une aggravation de la maladie, en particulier sur 3 versants : anémique, douloureux et infectieux. La sage-femme doit savoir réagir face aux complications, par des moyens simples et rapides, et connaître les différents intervenants avec qui elle doit travailler.

**En cours de grossesse, l'abstention thérapeutique lorsque la drépanocytose est calme reste la principale ligne de conduite.**

**Par contre, devant un antécédent de vasculopathie, il faudra être d'une grande vigilance et assurer un suivi intensif de la grossesse, avec la mise en place d'un programme transfusionnel.**

**La prévention des évènements aigus, en cours comme en dehors de la grossesse, grâce à une information constante du patient et de son entourage, est primordiale.**

D'une manière générale, les progrès de la médecine, de part une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie sous tous ses aspects (rhéologiques, génétiques, moléculaires, tissulaires ...) ont permis la découverte de nouveautés thérapeutiques, certaines étant déjà opérationnelles comme l'hydroxyurée, d'autres étant toujours en cours d'évaluation.

Une consultation pré-conceptionnelle, la régularité des visites prénatales, la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire, la prévention des complications, le traitement efficace et précoce des évènements aigus, une information claire auprès des patientes et de leur entourage constituent les ingrédients-clé pour le meilleur déroulement possible d'une grossesse chez une femme présentant un syndrome drépanocytaire majeur.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

### 1 Articles :

1. ARNAL C, GIROT R. Drépanocytose chez l'adulte. *Encycl Méd Chir, Hématologie*, 2002, 13-006-D-16, 15p.
2. BAILLY MP. La sage-femme dans le DPI. *Les dossiers de l'obstétrique*, 2004, 325 : 36-37.
3. BARDAKDJIAN J., WAJCMAN H. Epidémiologie de la drépanocytose. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1531-1533.
4. BARJOT P, HERLICOVIEZ M. Les aspects éthiques. *Les dossiers de l'obstétrique*, 2004, 325 : 33-36.
5. CARLES G. A propos de l'article « Drépanocytose et grossesse : à propos de la transfusion prophylactique systématique » par C. Salque, A. Berrebi, S. Alie-DARAM, J-M. Ayoubi, F. Rigal-Huguet. *J Gynecol Obstet Biol Reporod*, 2001 ; 30 : 484.
6. CHELOUG N. Le diagnostic pré-implantatoire (D.P.I) Introduction générale. *Les dossiers de l'obstétrique*, 2004, 324 : 2-4.
7. CHIRON B, LAFFON M, FERRANDIERE M et al. Céphalées post ponction dureale chez une parturiente drépanocytaire : injection périurale de colloïde. *Can J Anesth*, 2003, 50 : 8, 812-814.
8. DANZER BI, BIRNBACH DJ, THYS DM. Anesthesia for the Parturient with Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Anesthesia*, 1996 ; 8 : 598 – 602.
9. GALACTEROS F. Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1534-1542.
10. GIROT R, DE MONTALEMBERT M. Drépanocytose chez l'enfant. *Encycl Méd Chir, Pédiatrie*, 2006, 4-080-A-20, 9p.

11. HABIBI A, BACHIR D, GODEAU B. Complications aiguës de la drépanocytose. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1548-1556.
12. JANKY E, OTTO ETIENNE JULAN M, KADHEL P et al. Drépanocytose et grossesse. *Profession sage-femme*, 2007, 139 : 24-28.
13. KONE B, GUIGUEMDE R, OUEDRAOGO C. Affections tropicales et grossesses. *Encycl Méd Chir, Obstétrique*, 2002, 5-043-A-40, 7-12.
14. KOSHY M. Sickle Cell Disease and Pregnancy. *Blood Rev*, 1995 ; 9 : 154-164
15. LEBORGNE-SAMUEL Y, JANKY E, VENDITELLI F et al. Drépanocytose et grossesse : revue de 68 observations en Guadeloupe. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*, 2000 ; 29 : 86-93.
16. LEBORGNE-SAMUEL Y, KADHEL P, RYAN C et al. La femme enceinte drépanocytaire. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1578-1582.
17. LESPRIT E, LESPRIT P. Infections bactériennes dans la drépanocytose. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1574-1577.
18. M'BAPPE P, GIROT R. Complications ostéo-articulaires de la drépanocytose chez l'adulte. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1568-1572.
19. De MONTALEMBERT M. Drépanocytose et période néonatale. *J Gynécol Obstét Biol Reprod*, 2004 ; 33 (suppl. Au n°1) : 1S12-1S14.
20. De MONTALEMBERT M. Options thérapeutiques dans la drépanocytose. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1557-1567.
21. NEONATO MG, GUILLOUD-BATAILLE M, BEAUVAIS P et al. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol*, 2000, 65 (3):155-164.
22. NIANG A, DIOUF B, NDIAYE/SENE FS et al. Sickle Cell Disease and the Kidney. *Saudi J Kidney Dis Transplant*, 2004 ; 15 (2) : 180-184.
23. NJAMNSHI AK, MBONG EN, WONKAM A et al. The epidemiology of stroke in sickle cell patients in Yaounde, Cameroon. *Journal of the Neurological Sciences*, 2006, 250 : 79-84.

24. RAHIMI MC, GANGBO A, ADJOU R. Effect of active prenatal management on pregnancy outcome in sickle cell disease in an African setting. *Blood*, 2000, Vol. 96, No. 5, pp. 1685-1689.
25. RONGIERES C, VIVILLE S. Les aspects juridiques du D.P.I. *Les dossiers de l'obstétrique*, 2004, 324 : 4-6.
26. SALQUE C, BERREBI A, ALIE-DARAM S et al. Drépanocytose et grossesse : à propos de la transfusion prophylactique systématique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2001 ; 30 : 160 – 165.
27. SERJEANT GR, LOY LL, CROWTHER M et al. Outcome of pregnancy in Homozygous Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol*, 2004, 103 : 1278-1285.
28. WAJCMAN H. Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. *La revue du praticien*, 2004, 54 : 1543-1547.
29. WAJCMAN H. Hémoglobines : structure et fonction. *Encycl Méd Chir, Hématologie*, 2005, 13-000-R-60, 9p.

## **2 Livres :**

30. CARBONNE B, DARAI E, LANSAC J. Mise à jour en gynécologie et obstétrique. Paris : Vigot, 2006, 29-38.
31. THOULON JM, PUECH F, BOOG G. Obstétrique. Paris : Ellipses, 1995, 448-455.
32. ZITTOUN R, SAMANA M, MARIE JP. Manuel d'hématologie 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Doin, 1992, 1-35.

## **3 Documents électroniques :**

33. <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/gpe/dossiers/drepanocytose/drepano/html/milieu.htm> (consulté le 01.09.2007)
34. <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/chimbio/DPI/listemal.html> (consulté le 05.10.2007)  
Liste des maladies pouvant faire l'objet d'un DPI au centre de Strasbourg.
35. <http://www.gs-im3.fr/hemoglobine/> (consulté le 17.10.2007)

36. AMEISEN JC, FISHER A, GRIMFELD A et al. Avis n°97 Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm> (consulté le 10.08.2007)
37. BACHIR D, HABIBI A, GALACTEROS F. Drépanocytose et grossesse. <http://www.performances-medicales.com/medfet/cr7ecmf/entre.htm> (consulté le 13.03.07)
38. BALEDENT F. Diagnostic biologique de la drépanocytose. (consulté le 06.10.2007) <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10905.html>
39. BARROT C. Thalassémies. 2002, mise à jour 2005. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297a/lecon297a.htm> (consulté le 05.10.2007)
40. FRYDMAN R. Le diagnostic génétique pré-implantatoire. <http://www.s-m-r.org/prod/data/bulletins/bulletin1/dppi.html> (consulté le 05.10.2007)
41. GALACTEROS F. Drépanocytose. Encyclopédie Orphanet, 2000. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-drepanocy.pdf> (consulté le 10.08.2007)
42. LEPORT D. 2004 (consulté le 17.10.2007) <http://www.ac-guadeloupe.fr/Cati971/PEDAGO/SVT/pedagogique/Ladrepanocytose.htm>
43. WAJCMAN H. « Hémoglobines et hémoglobinopathies » [http://rbc.gs-im3.fr/index\\_fichiers/slide0001.html](http://rbc.gs-im3.fr/index_fichiers/slide0001.html)

#### **4 Brochures :**

44. « Dépister pour des enfants en bonne santé. Guide pratique pour les professionnels de santé. Le dépistage néonatal » par l'Assurance Maladie et l'AFDPHE.

#### **5 Autres :**

45. Statistiques 2004 à 2006 du dépistage néonatal de l'Association ANDEMEGEN (AFDPHE).

46. Annexe AFDPHE : « Critères pour proposer un Dépistage de la Drépanocytose chez un Nouveau-né ».

47. Annexe AFDPHE : « Le dépistage néonatal des hétérozygotes »

48. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute « Sickle Cell Research For Treatment And Cure », 2002.

## **6 Mémoires :**

49. THILLAY Cécile. La greffe de sang de cordon : une nouvelle pratique en obstétrique. Mém : Sage-femme : Nantes : 2007.

## **7 Source des images :**

- Page de garde : [http://www.hivandhepatitis.com/2006icr/ddw/docs/062006\\_a.html](http://www.hivandhepatitis.com/2006icr/ddw/docs/062006_a.html)
- Image 1 : <http://www.nslc.wustl.edu/sicklecell/part2/molecular.html>
- Image 4 :  
[http://www.blackwellpublishing.com/ridley/tutorials/The\\_theory\\_of\\_natural\\_selection\\_part\\_2\\_8.asp](http://www.blackwellpublishing.com/ridley/tutorials/The_theory_of_natural_selection_part_2_8.asp)
- Image 5 : <http://www.unc.edu/cell/resources/extensions/mystery/mystery.html>

## RESUME

La drépanocytose est aujourd'hui la plus fréquente des maladies génétiques en France ; il est donc indispensable à toute profession de soin de connaître les populations concernées, les manifestations de la maladie, sa prise en charge à long terme et lors des événements aigus, ainsi que tous les conseils simples pour limiter les complications.

La survenue d'une grossesse chez une femme présentant une drépanocytose est de plus en plus fréquente, devant les progrès de la médecine et l'augmentation de l'espérance de vie des personnes atteintes. Les pronostics fœtal et maternel se sont améliorés au cours des dernières années, mais la grossesse chez une femme présentant un syndrome drépanocytaire majeur reste à risque et nécessite une surveillance pluridisciplinaire et rapprochée.

Le conseil génétique comprenant les diagnostics prénatal et néonatal, ainsi que le diagnostic préimplantatoire prend actuellement toute son importance dans la prise en charge de la maladie.

Notre mémoire comprend une description de la maladie, ainsi que son association avec une grossesse en terme de prise en charge à travers l'étude de 8 dossiers de femmes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur, suivies au CHU de Nantes. Nous avons également cherché à mettre en avant l'évolution et les perspectives d'avenir dans le traitement de la drépanocytose grâce aux progrès de la médecine, au cours de la grossesse mais aussi en dehors, ainsi que concernant les enfants.

### **Mots-clés :**

- Drépanocytose
- Hémoglobine S
- Anémie à hématies falciformes
- Grossesse

## ANNEXES

ANNEXE 1 : Glossaire.

ANNEXE 2 : Feuille de prise en charge destinée aux sages-femmes.

ANNEXE 3 : Electrophorèses de l'hémoglobine

ANNEXE 4 : Statistiques ANDEMEGEN.

ANNEXE 5 : Associations.

## ANNEXE 1 : GLOSSAIRE

[32]

- **Sang** : fluide circulant dans les vaisseaux sanguins, constitué d'un milieu liquide, le plasma, contenant les éléments figurés (érythrocytes, leucocytes et plaquettes).
- **Hémogramme** : étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang.
- **Réticulocytes** : hématies sortant de la moelle ayant perdu leur noyau mais gardant pendant 24 à 48 heures une charge en ARN.
- **Hématopoïèse** : ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. Elles proviennent de la rate à partir du 3<sup>ème</sup> mois de vie intra-utérine, et de la moelle osseuse à partir du 5<sup>ème</sup> mois. La moelle adulte se situe dans les os du crâne, le tronc, et la partie toute proximale des os des membres.
- **Hématocrite** : volume occupé par les globules rouges par rapport à la quantité de sang total (globules rouges + plasma) : il s'exprime en pourcentage.
- **VGM** : volume globulaire moyen. Valeur biologique rendant compte de la taille des globules rouges, correspondant à l'hématocrite divisé par le nombre de globules rouges par litre. La norme pour un homme est comprise entre 85 et 95, pour une femme entre 80 et 90, pour un enfant entre 75 et 80, et pour un nouveau-né entre 90 et 95.
- **Anémie** : lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 g/dl chez la femme, 13 g/dl chez l'homme et 14 g/dl chez le nouveau-né.
- **Microcytose** : érythrocytes de petite taille (Volume globulaire moyen abaissé, inférieur à 80 fl). Les causes principales d'anémies microcytaires sont les anémies par carence en fer, les anémies inflammatoires, les thalassémies ou la drépanocytose.
- **Hypochromie** : On parle de globule rouge hypochrome lorsqu'il apparaît pâle au microscope optique après coloration au May-Grumwald-Giemsa. Cette pâleur est due au fait qu'il contient moins d'hémoglobine qu'un globule rouge normal.
- **Ferritine** : elle donne une estimation des réserves en fer de l'organisme. Son interprétation doit d'abord éliminer un état inflammatoire chronique, une affection maligne, une cytolysse ou une hyperthyroïdie, situations où la ferritine s'élève indépendamment de l'état des réserves.
- **Carence martiale** : première cause des anémies chez l'adulte. La diminution des réserves en fer de l'organisme retentit sur l'érythropoïèse par défaut d'hémoglobinisation des érythroblastes, s'exprimant par une microcytose puis une anémie de constitution très progressive.
- **Hémochromatose** : imprégnation des tissus de l'organisme par des pigments ferrugineux (dépôts de fer), essentiellement sur le foie et la peau, mais aussi le cœur, le pancréas et les glandes endocrines (hypophyse en particulier).

## ANNEXE 2 : PROPOSITION D'UNE FICHE DE PRISE EN CHARGE :

Accueil d'une femme enceinte drépanocytaire en crise :

- Antibiotiques immédiats : **Rocéphine (ceftriaxone) 1 voire 2 g IV ou IM /24 h.**
- Antalgiques :
  - *Per os* : paracétamol 4 g / 24 h maximum +/- dertropropoxyphène +/- codéine
  - *Parentéral* :
    - **Paracétamol IV 4 g/24 h maximum**
    - **Morphine SC ou IV** (idéalement utilisation de pompes PCA) **dose maximale de 2mg/h** pour les adultes de plus de 50 Kg (ampoule de naloxone -Narcan® - toujours disponible en cas de surdosage) : 1<sup>ère</sup> injection équivalente en mg à 1/10 du poids en Kg, puis bolus de 3 mg toutes les 15 minutes.
    - Eviter AINS et acide acétylsalicylique.
- Oxygénation : 2 l/min environ.

### Accouchement :

- Mise en réserve de concentrés globulaires phénotypés.
- **Oxygénation** suffisante à bas débit : 2 l/min.
- **Réchauffement** systématique.
- Hydratation 3 l/j par apports hydro-électrolytiques (sérum bicarboné, sérum glucosé isotonique).
- **Lutte contre la douleur** et le stress grâce à l'analgésie péridurale ou rachidienne.
- Transfusion prudente si nécessaire mais avec un culot globulaire oxygéné à 37° pour éviter la transfusion de sang complet et froid.
- Usage facile d'une extraction instrumentale pour écourter la durée des efforts expulsifs.
- Utilisation d'ocytociques (Syntocinon®) en cas de dystocie dynamique.
- Antibiothérapie IV, relai per os 24 à 48 h (respectivement si AVB ou césarienne) par amoxicilline et acide clavulamique - Augmentin® - 2 à 3 g/jour, 1 g par prise.

### Post partum :

- Réchauffement, hydratation, oxygénation.
- Prévention des thromboses par héparine de bas poids moléculaire. Durée 8 à 15 j, ou 6 semaines comme pour les thrombophilies.
- Surveillance des douleurs thoraciques : radiographie des poumons si doute (systématique dans certaines équipes entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour du post-partum).
- Surveillance des infections +++ notamment si césarienne.

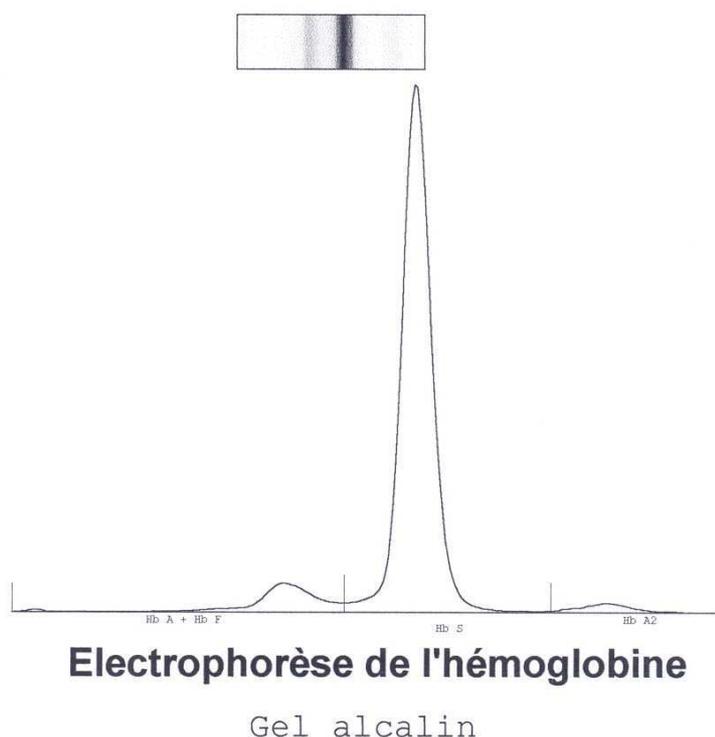
### Le nouveau-né :

- Dépistage du statut génétique du nouveau-né au test du 3<sup>ème</sup> jour.

## ANNEXE 3 : ELECTROPHORESES

### DE L'HEMOGLOBINE

Plusieurs exemples d'électrophorèses tirés de certains des dossiers étudiés sont présentés ici, montrant également les 2 types d'électrophorèses utilisés en fonction de l'année de la grossesse, et donc de l'équipement des laboratoires.

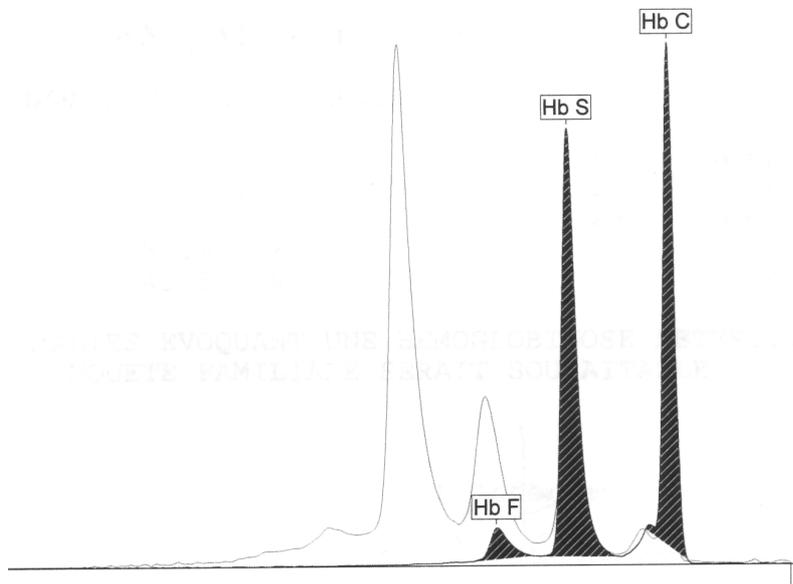


Fraction	%	Normes %
Hb A + Hb F	9.4	
Hb S	88.0	
Hb A2	2.6	

(Gel d'agarose - Hydragel Hb SEBIA)

Commentaires : *Anomalies qualitatives évoquant une drépanocytose homozygote S/S transfusée.*

*Drépanocytose SS chez une femme enceinte transfusée ; électrophorèse en gel alcalin*

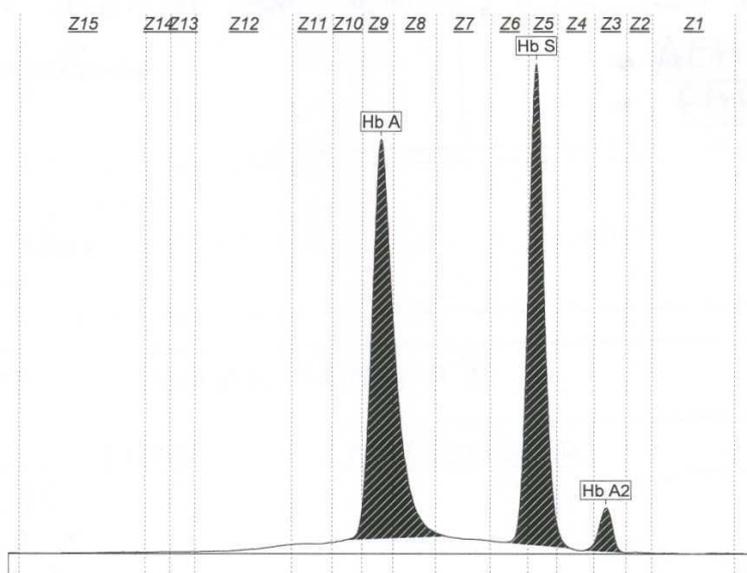


## Electrophorèse des Hémoglobines

Electrophorèse capillaire SEBIA - automate capillarys

Nom	%	Normales %
Hb F	4,6	
Hb S	51,9	
Hb C	43,5	

Drépanocytose SC chez une femme enceinte ; électrophorèse capillaire

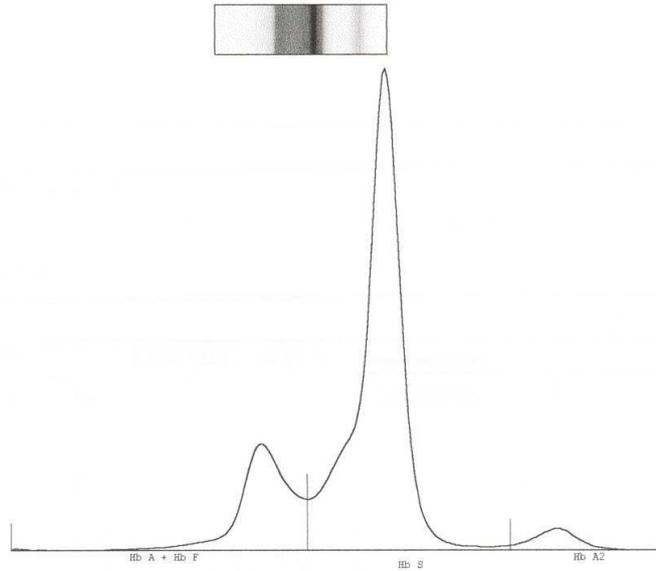


## Electrophorèse des Hémoglobines

Electrophorèse capillaire SEBIA - automate capillarys

Nom	%	Normales %
Hb A	52,5	
Hb S	44,2	
Hb A2	3,3	

Drépanocytose hétérozygote A/S chez une femme enceinte ; électrophorèse capillaire



## Electrophorèse de l'hémoglobine

Gel alcalin

Fraction	%	Normes %
Hb A + Hb F	21.2	
Hb S	75.0	
Hb A2	3.8	

(Gel d'agarose - Hydragel Hb SEBIA)

**Commentaires :** *Profil électrophorétique de l'Hb anormale.  
Anomalies qualitatives et quantitative évoquant une  
hémoglobinose hétérozygote de type S/Béta + thalassémie.*

*Drépanocytose Sβ+ chez une femme enceinte ; électrophorèse en gel alcalin*

## ANNEXE 4 : STATISTIQUES ANDEMEGEN

ANDEMEGEN (Association Nantaise pour le Dépistage et l'Etude des Maladies de l'Enfant pendant la Grossesse et à la Naissance) correspond aux départements suivants :

- 44 : Loire-Atlantique.
- 85 : Vendée.
- 17 : Charente-Maritime.
- 79 : Deux-Sèvres.

2003

	PCU	HC	HCS	CF	HbS
Nombre de prélèvements reçus		31 426		31 426	2 387
Nombre de prélèvements non exploitables		0		0	0
Nombre de tests positifs	3	19	35	210	
<i>Prématurés (parmi les +)</i>					
Nombre de 2ème prélèvement :					
Demandés	1	10	30	75	
Reçus	1	10	30	74 (1 DCD)	
Confirmés positifs	0	5	0	8	
Nombre d'enfants adressés en cs spé	2	14	2	8	4
Malades identifiés	2	14	2	3	

### Drépanocytose

#### **Homozygote**

SS	2
Sβthal	0
SC	1
Autres anomalies	1

#### **Hétérozygote**

AS	53
AC	12
Autres anomalies	7

## 2004

	PCU	HC	HCS	CF	HbS
Nombre de prélèvements reçus		31 737		31 737	3 696
Nombre de prélèvements non exploitables		0		0	0
<b>Nombre de tests positifs</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>112</b>	
<i>Prématurés (parmi les +)</i>	2	3	12	18	
Nombre de 2ème prélèvement :					
Demandés	9	17	17	101	
Reçus	9	17	17	94	
<b>Confirmés positifs</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	
Nombre d'enfants adressés en cs spé	7	5	1	22	1
Malades identifiés	7	5	1	7	1

### **Drépanocytose**

#### **Homozygote**

SS	1
S $\beta$ thal	0
SC	0
Autres anomalies	0

#### **Héthérozygote**

AS	63
AC	22
Autres anomalies	11

## 2005

	PCU	HC	HCS	CF	HbS
Nombre de prélèvements reçus		32 467		32 467	3 199
Nombre de prélèvements non exploitables		0		0	0
Nombre de tests positifs	2	20	41	88	
<i>Prématurés (parmi les +)</i>	0	5	39	14	
Nombre de 2ème prélèvement :					
Demandés	2	20	39	21	
Reçus	2	20	39	21	
Confirmés positifs	1	12	3	3	
Nombre d'enfants adressés en cs spé	1	12	3	17	3
Malades identifiés	1	12	2	8	3

### Drépanocytose

#### **Homozygote**

SS	1
Sβthal	1
SC	0
Autres anomalies	1 CC

#### **Hétérozygote**

AS	75
AC	15
Autres anomalies	9

## 2006

	PCU	HC	HCS	CF	HbS
Nombre de prélèvements reçus	32 929	32 927	32 963	32 944	3 372
Nombre de nouveaux-nés suspects	4	12	50	87	
<i>Dont nombre de prématurés</i>	1	1	46	26	
Nombre de 2ème prélèvement :					
Demandés	3	5	44	14	
Reçus	3	5	42	13 (1 DCD)	
Confirmés positifs	1	0	0	0	
Nombre d'enfants adressés en cs spé	2	7	2	20	2
Malades identifiés					

### Drépanocytose

#### Homozygote

SS	2
Sβthal	0
SC	0
Autres anomalies	0

#### Hétérozygote

AS	88
AC	21
Autres anomalies	10

STATISTIQUES REGION PAYS DE LA LOIRE 2005

	<b>44</b>	<b>85</b>	<b>49</b>	<b>53</b>	<b>72</b>	<b>Région</b>
Nombres de prélèvements	17 209	5 881	11 097	3 635	6 707	44 529
Nombre de naissances enregistrées	17 271	5951	11 205	6 618	6716	44 761
Différence fait/naissance	-62	-70	-108	-17	-9	-232
PCU	1	0	1	0	0	2
Inidence PCU	17 209		11 097			22 265
Hypothyroïdie (HC)	6	4	4	1	4	19
Incidence HC	2 868	1 470	2 774	3 635	1 677	2 344
Huperplasie congénitale des surrénales (HSC)	2	0	1	0	0	3
Incidence HSC	8 605		11 097			14 843
Mucoviscidose	5	0	3	0	1	9
Incidence mucoviscidose	3 442		3 699		6 707	4 948
Nombre prélèvements drépanocytose	2 140	187	577	195	453	3 552
Ratio prélèvements drépanocytose	12%	3%	5%	5%	7%	8%
Drépanocytose homozygote	1	0	3	0	0	4
Incidence drépanocytose homozygote	2 140		192			888
Drépanocytose hétérozygote	2		36	16	28	82
Incidence drépanocytose hétérozygote	1 070		16	12	16	43

## ANNEXE 5 : ASSOCIATIONS

(Liste non exhaustive)

Site inter-associations :

<http://www.interasso.drepavie.org/>

<p>Association Drépavie 1 rue Charles Gerhardt, 67000 STRASBOURG Tél : 03 88 61 14 03 Mail : <a href="mailto:drepavie@mail.com">drepavie@mail.com</a> <a href="http://www.drepavie.org/">http://www.drepavie.org/</a></p>	<p>APIPD : Association pour l'information et la prévention de la drépanocytose 7ter, rue Edouard Vaillant, 93400 SAINT-OUEN 01 40 10 02 49 <a href="http://asso.orpha.net/APIPD/">http://asso.orpha.net/APIPD/</a></p>
<p>SOS GLOBI : Association de malades atteints de maladies génétiques du globule rouge Hôpital Henri Mondor, Biochimie 51, av. de Lattre de Tassigny, 94000 CRETEIL 01 64 30 93 32 <a href="http://asso.orpha.net/SOSGLOBI/cgi-bin/">http://asso.orpha.net/SOSGLOBI/cgi-bin/</a></p>	<p>OILD : Organisation Internationale de lutte contre la drépanocytose - action de coopération internationale entre médecins et associations 21, rue Godeffroy, 92800 PUTEAUX 01 49 01 13 54 <a href="http://drepanetworld.org/">http://drepanetworld.org/</a></p>
<p>Réseau Ouest-Francilien de Soins des Enfants Drépanocytaires Réseau de soin ville-hôpital, dans lequel les médecins de ville ou de PMI assurent une surveillance régulière des enfants, avec les médecins hospitaliers Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres - 75015 PARIS <a href="http://www.rofsed.fr/">http://www.rofsed.fr/</a></p>	<p>Le sourire de Sélassé : association de lutte contre la drépanocytose (actions au Togo) Cabinet Médical, 122, rue Paul Masson, 29200 Brest <a href="http://perso.orange.fr/le-sourire-de-selasse/">http://perso.orange.fr/le-sourire-de-selasse/</a></p>
<p>LCDM : Association de lutte contre la drépanocytose de Madagascar Villa Hitaso, Lot II U39A Ampahibe ANTANANARIVO, MADAGASCAR 00 261 20 22 690 39 <a href="http://lcdm.new.fr/">http://lcdm.new.fr/</a></p>	<p>A DA YI : Association de lutte contre la drépanocytose dans l'agglomération de NANCY Résidence du Parc, 1, allée du Parc, 54500 VANDOEUVRE 06 76 46 77 88 <a href="http://drepavie.awardspace.com/actualites_060916.htm">http://drepavie.awardspace.com/actualites_060916.htm</a></p>

<p>Dorys : association de lutte contre la drépanocytose  1a place des Orphelins, 67000 STRASBOURG  06 68 51 90 68  <a href="http://www.dorys-asso.org/">http://www.dorys-asso.org/</a></p>	<p>ALCD Orléans : Association de lutte contre la drépanocytose d'Orléans  5, rue Philippe le Bel, 45000 ORLEANS  06 63 10 64 65  <a href="http://alcd.new.fr/">http://alcd.new.fr/</a></p>
<p>Noir &amp; Blanc (actions dans divers pays d'Afrique)  L'impérial Santé  Parc tertiaire de Valgora  83 160 LA VALETTE DU VAR  <a href="http://www.noir-et-blanc.org/">http://www.noir-et-blanc.org/</a></p>	<p>Matumaini Enfants de l'Espoir (actions au Congo-Kinshasa et en Belgique)  Pastoor Vendelmansstraat, 30, 1600 Sint-Pieters Leeuw, Belgique, Tél: +32 23768157, GSM: +32 495625441  <a href="http://www.matumaini.net/">http://www.matumaini.net/</a></p>
<p>SJCK (Solidarité Jeunesse Congo-Kinshasa)  2 Allée Camille Pissaro 78430 Louveciennes  06 87 75 10 42  <a href="http://dreparvie.awardspace.com/actualites_060930.htm">http://dreparvie.awardspace.com/actualites_060930.htm</a></p>	

## RESUME

La drépanocytose est aujourd'hui la plus fréquente des maladies génétiques en France ; il est donc indispensable à toute profession de soin de connaître les populations concernées, les manifestations de la maladie, sa prise en charge à long terme et lors des événements aigus, ainsi que tous les conseils simples pour limiter les complications.

La survenue d'une grossesse chez une femme présentant une drépanocytose est de plus en plus fréquente, devant les progrès de la médecine et l'augmentation de l'espérance de vie des personnes atteintes. Les pronostics fœtal et maternel se sont améliorés au cours des dernières années, mais la grossesse chez une femme présentant un syndrome drépanocytaire majeur reste à risque et nécessite une surveillance pluridisciplinaire et rapprochée.

Le conseil génétique comprenant les diagnostics prénatal et néonatal, ainsi que le diagnostic préimplantatoire prend actuellement toute son importance dans la prise en charge de la maladie.

Notre mémoire comprend une description de la maladie, ainsi que son association avec une grossesse en terme de prise en charge à travers l'étude de 8 dossiers de femmes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur, suivies au CHU de Nantes. Nous avons également cherché à mettre en avant l'évolution et les perspectives d'avenir dans le traitement de la drépanocytose grâce aux progrès de la médecine, au cours de la grossesse mais aussi en dehors, ainsi que concernant les enfants.

### Mots-clés :

- Drépanocytose
- Hémoglobine S
- Anémie à hématies falciformes
- Grossesse