

Identification des facteurs de risque de complications maternelles et fœtales chez des patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur : à propos de 198 cas

Anta Mbodji

▶ **To cite this version:**

Anta Mbodji. Identification des facteurs de risque de complications maternelles et fœtales chez des patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur : à propos de 198 cas. Gynécologie et obstétrique. 2012. dumas-00828348

HAL Id: dumas-00828348

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00828348

Submitted on 30 May 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4
Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine de Paris

ECOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

Mémoirepour obtenir le

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : 13 Avril 2012

par

Anta MBODJI

Née le 02/01/1988

Identification des facteurs de risque de complications maternelles et fœtales chez des patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur : à propos de 198 cas

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Dr NadiaBERKANE Gynécologue-obstétricien,maternité André Grégoire

CO-DIRECTEURDU MEMOIRE :

Mme Sylvie DUQUENOIS Sage-femme enseignante

Jury :

Mr le Pr Cabrol : Directeur technique et d'enseignement
Mme Nguyen : Directrice de l'école de sages-femmes Baudelocque
Mme Chantry : Sage-femme doctorante en épidémiologie
Mme Artiguebieille : Sage-femme cadre
Mme Duquenois : Co-directrice du mémoire, sage-femme enseignante

N°du Mémoire 2012PA05MA24

© Université Paris Descartes – ESF Baudelocque

Erratum

À la page 43 le tableau n°10 est remplacé par le tableau suivant :

	Prématurité (n= 39)	*A terme (n= 124))*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	19 (31,5 %)	42 (68,9 %)	≤ 0,02
Hb≥ 8 gr/dl (n=125)	20 (16 %)	105 (84 %)	

Tableau 1 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et une naissance prématurée

On note 31,5 % de prématurité induite et spontanée confondus dans le groupe des femmes ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse contre 16 % dans l'autre groupe avec une différence significative et un p ≤ 0,02.

Remerciements

Pour leur aide et leur soutien dans la réalisation de ce travail je remercie :

Le Dr Nadia Berkane pour avoir acceptée la direction et l'élaboration de ce mémoire en se rendant disponible.

Mme Sylvie Duquenois pour ses précieux conseils et son investissement dans mon mémoire.

L'équipe des sages-femmes enseignantes, pour leurs conseils et leur aide durant ces quatre années.

Je remercie ma famille et mes proches pour leur présence et leurs encouragements, et plus particulièrement Venuga, Rachel, Grace ainsi que mes collègues de promotion Jocelyne, Marion, Myriam, et Etienne.

Table des matières

Liste des tableaux I
Liste des figures III
Liste des annexes IV
Lexique V
Introduction 1
Première partie 2
Généralités 2
1.1 Définition 2
1.2 Rappels : qu'est-ce que l'hémoglobine normale ? 2
1.3 Les hémoglobinopathies 4
1.3.1 Les anomalies de synthèse : les thalassémies [5,6] 4
1.3.1.1 L'α-thalassémie 4
1.3.1.2 Laß-thalassémie 5
1.3.2 Les anomalies de structure 6
1.4 Epidémiologie de la drépanocytose 6
1.5 Physiopathologie 7
1.5.1 Particularités du syndrome drépanocytaire majeur S/C 9
1.5.2 Mode de transmission de la drépanocytose 10
Diagnostic 11
1.1 Diagnostic biologique 11
1.1.1 La numération formule sanguine 11
1.1.2 L'électrophorèse de l'hémoglobine 11
1.2 Diagnostic clinique 12
1.2.1 Sujets hétérozygotes A/S 12
1.2.2 Sujets atteints de syndrome drépanocytaire majeur 13
1.2.2.1 La drépanocytose homozygote 13
1.2.2.2 La drépanocytose hétérozygote composite 17
Syndrome drépanocytaire majeur et grossesse 19
1.1 Les effets de la grossesse sur la drépanocytose [14] 19
1.2 Les effets de la drépanocytose sur la grossesse [14] 20
Prise en charge de la maladie drépanocytaire 22

1.1 La prise en charge préventive 22
1.2 La prise en charge symptomatique 23
1.3 Les alternatives 24
Deuxième partie 25
Problématique 25
Patientes et méthode 27
2.1 Recueil de données 27
2.2 Analyse statistique des données 27
Description de la population 28
2.1 Les antécédents médicaux des patientes 30
2.2 Le déroulement de la grossesse 33
Résultats 36
2.1 Corrélation entre des antécédents de complications drépanocytaires et leur survenue pendant la grossesse 36
2.2 Un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl est-il un facteur de risque de survenue de complications maternelles, fœtales et néonatale ? 39
2.3 Les patientes ayant leur taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse inférieur à 8 gr/dl sont-elles plus à risque de développer des complications maternelles et néonatales ? 43
2.4 Les complications liées à la drépanocytose ont-elles une répercussion sur le poids de naissance? 46
Troisième partie Discussion 48
Principaux résultats 48
Forces et limites de l'étude 49
Discussion des résultats et comparaison avec les données de la littérature 49
Prévention des complications chez ces patientes et rôle de la sage-femme 59
3.1 la consultation pré-conceptionelle 59
3.2 La grossesse 61
3.3 L'accouchement 63
3.4 Le post-partum 64
3.5 La contraception 65
Conclusion 66
Bibliographie 67
Annexes 72

Liste des tableaux

Tableau 1 : corrélation entre le nombre de crises vaso-occlusives dans les antécédents et la survenue de cries vaso-occlusive pendant la grossesse 37
Tableau 2 : influence du génotype sur la survenue des crises vaso-occlusives 38
Tableau 3 : corrélation entre un antécédent de syndrome thoracique aigu et la survenue d'un syndrome thoracique aigu pendant la grossesse..... 38
Tableau 4 : corrélation entre un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'une prééclampsie 40
Tableau 5 : corrélation entre un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'au moins deux crises vaso-occlusives 41
Tableau 6 : Corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et la survenue d'un syndrome thoracique aigu 41
Tableau 7 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8gr/dl en début de grossesse et la voie d'accouchement..... 42
Tableau 8 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et la survenue d'un retard de croissance intra-utérin..... 42
Tableau 9 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8gr/dl en début de grossesse et un poids de naissance inférieur au 10ème percentile 42
Tableau 10 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et une naissance prématurée..... 43
Tableau 11 : corrélation entre le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'une prééclampsie 44
Tableau 12 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'au moins deux crises vaso-occlusives 44
Tableau 13 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'un RCIU 45
Tableau 14 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'un syndrome thoracique aigu 45
Tableau 15 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'une naissance prématurée 45
Tableau 16 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieure à 8 gr/dl et la voie d'accouchement 46
Tableau 17 : corrélation entre le taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse et la naissance d'un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile. 46

Tableau 18 : corrélation entre le nombre de crises vaso-occlusives pendant la grossesse et le poids de naissance 46
Tableau 19 : corrélation entre la présence d'un syndrome thoracique aigu pendant la grossesse et un poids de naissance inférieur au 10ème percentile 47

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des grossesses en fonction du génotype drépanocytaire 28
Figure 2 : La provenance géographique des patientes.....29
Figure 3 : Le statut du conjoint par rapport à la drépanocytose.....29
Figure 4 : Les antécédents de crises vaso-occlusives 30
Figure 5 : Le nombre de crises vaso-occlusives.....31
Figure 6 : Les antécédents de syndrome thoracique aigu 31
Figure 7 : Le nombre de Syndrome thoracique aigu pendant la grossesse.....32
Figure 8 : Le terme de la première consultation 33
Figure 9 : La prise en charge transfusionnelle pendant la grossesse 33
Figure 10 : L'hospitalisation pendant la grossesse.....34
Figure 11 : Mode d'accouchement 34
Figure 12 : Le taux de prématurité.....35
Figure 13 : Le poids du nouveau-né en percentile.....36
Figure 14 : Premier taux d'hémoglobine 39
Figure 15 : taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse.....43

Liste des annexes

Annexe I : Caractéristiques hématologiques des principales formes génétiques de syndrome drépanocytaire majeur 73
Annexe II : Electrophorèse de l'hémoglobine en fonction des principales formes génétiques de syndrome drépanocytaire majeur 74

Lexique

CVO : crises vaso-occlusive

STA : syndrome thoracique aigue

RCIU : retard de croissance intra-utérin

S/S : patientes de génotype S/S

S/C : patientes de génotype S/C

S/β : patientes de génotype S/β-thalassémie

Hémoglobine F : hémoglobine fœtale

2-3-DPG : 2-3-diphosphoglycerate

ECBU : examen cytobactériologiques des urines

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Introduction

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive. Liée à la présence de fortes concentrations dans le globule rouge d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S.
C'est la première maladie génétique en France avec environ 12 000 malades, et 150 000 porteurs du trait drépanocytaire.

La grossesse chez les femmes atteintes de drépanocytose s'accompagne d'un risque accrue de complications maternelles et fœtales par rapport à la population non drépanocytaire, cette grossesse se caractérise par une morbidité et une mortalité élevées, et ce quel que soit le génotype de la femme.
Le taux de décès maternel est important dans cette population, des taux pouvant aller jusqu'à 9 % ont été rapportés dans la littérature, alors que dans la population générale le taux est de 9,6 pour 100 000. Est-il possible de diminuer la survenue des complications chez ces femmes et donc leur mortalité par une prise en charge préventive basée sur l'étude des facteurs de risque ?

Nous allons dans un premier temps nous intéresser à l'étude de la maladie drépanocytaire et des complications s'y associant, afin de mieux cerner la prise en charge de ces femmes pendant la grossesse.

Dans un deuxième temps nous allons présenter les résultats de notre étude, réalisée à partir de 198 dossiers de femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur,afin de rechercher l'existence d'éventuels facteurs de risque de survenue de complications durant la grossesse.

Et enfin nous analyserons nos résultats avec les données de la littérature, et notre discussion cherchera à mettre en avant l'intérêt d'une stratégie préventive chez ces patientes.

Première partie

Généralités

1.1 Définition

La drépanocytose est une maladie génétique autosomique récessive, la maladie est due à une mutation unique concernant le gène β-globine, cette mutation est responsable de la synthèse d'une molécule d'hémoglobine particulière, l'hémoglobine S. La modification structurale de cette hémoglobine favorise une polymérisation de l'hémoglobine lorsque la pression partielle en oxygène diminue ce qui entraîne une falciformation et une perte de plasticité des globules rouges à l'origine d'une cascade d'événements dont l'aboutissement est la survenue d'occlusions micro-vasculaires. [1] [2]

La drépanocytose se manifeste par une anémie hémolytique, des crises vaso-occlusives, et une susceptibilité importante aux infections. [2]

C'est une pathologie que l'on retrouve le plus souvent chez les patients originaires d'Afrique sub-saharienne, mais également en Amérique du nord et du sud, dans les Antilles, dans les pays du Maghreb, en Sicile, en Grèce, dans tous les pays du Moyen-Orient, et en Inde.

1.2 Rappels : qu'est-ce que l'hémoglobine normale ?

L'hémoglobine est une macromolécule formée par :

- Un noyau héminique, qui possède en son centre un atome de fer sous forme réduite (FE^{++}) la forme oxydée étant impropre au transport de l'oxygène (FE^{+++})
- La molécule de globine : c'est un ensemble de 4 chaînes polypeptidiques, avec pour chaque molécule d'hémoglobine 4 chaînes de globines semblables deux à deux et appelées α et β pour

l'hémoglobine A. Chacune des chaînes est définie par le nombre d'acides aminés qui la composent et leurs places, c'est leur structure primaire. Chaque chaîne prend une forme de spirale, du fait des liaisons hydrogènes entre les groupements -NH et –CO intra-caténaires pour former la structure secondaire. Chaque spirale se replie sur elle-même par des liaisons de diverses natures pour former la structure tertiaire, les spirales se regroupent ensuite deux à deux c'est la structure quaternaire [3].

C'est le pigment respiratoire des globules rouges, l'hémoglobine a pour fonction principale le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus en effet chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'O_2 sur le fer. L'hémoglobine a aussi comme fonction le transport du gaz carbonique (CO_2) des tissus aux poumons, mais contrairement à l'O_2 seulement une partie du CO_2 environ 40 % est transportée sous cette forme.

Les différentes hémoglobines :

L'hémoglobine normale est un hétéro-tétramère composée de deux types de sous-unités (les chaînes de globine).
Ainsi on distingue des sous-unités α composées de 141 résidus d'acides aminés, les sous-unités α sont sous la dépendance de gènes portés par le chromosome 16, la chaîne ζ fait aussi partie de la famille α ; on distingue aussi des sous-unités β composées de 146 résidus d'acides aminés sous la dépendance de gènes portés par le chromosome 11, les chaînes ε et γ font aussi partie de cette famille.
Deux sous-unités α s'associent à deux sous-unités β pour former une molécule d'hémoglobine, la présence des deux types de chaînes est essentielle pour assurer une oxygénation correcte des tissus.
Lorsque par exemple les chaînes β sont en excès par rapport aux chaînes α disponibles elles s'associent en homo-tétramères comme le cas de l'hémoglobine H, ce qui est pathologique car ce sont des hémoglobines qui fixent l'oxygène avec une très forte affinité mais qui sont incapables de le libérer efficacement [3].

Les différentes molécules d'hémoglobines et leur variation au cours de la vie, ces hémoglobines sont définies en fonction de la nature des sous-unités :

	Chaînes	***Adulte***	***Foetus***
Hb A	**α2β2**	95 %	
Hb A2	**α2δ2**	2 à 3 %	
Hb F	**α2γ2**	< 2 %	95 %
Hb H	**β 4**	0	
HbBarts	**δ 4**	0	
Hb embryonnaire	**ζ2ε2**	0	

1.3 Les hémoglobinopathies

On distingue deux grandes catégories :

1.3.1 Les anomalies de synthèse : les thalassémies [5,6]

Les thalassémies recouvrent un ensemble très hétérogène d'hémoglobinopathies qui ont pour point commun un défaut partiel ou total de synthèse d'une ou plusieurs chaînes de l'hémoglobine, cela induit un déséquilibre entre les chaînes du fait d'un excès de chaînes de globines par rapport à d'autres.
Celles que l'on retrouve le plus fréquemment sont les thalassémies α et β.

1.3.1.1 L'α-thalassémie

Elle est la conséquence de la délétion d'un ou plusieurs gènes α, elle est transmise sur le mode autosomique récessif, les α-thalassémies sont particulièrement fréquente en Asie du sud-est et en Chine, elles sont aussi fréquentes en Afrique surtout équatorial moins présente en Afrique du nord et australe, cette répartition géographique explique que l'α-thalassémie peut être associée à un syndrome

drépanocytaire majeur induisant dans ce cas-là des taux d'hémoglobine encore plus bas.

La recherche d'une α-thalassémie fait partie du diagnostic biologique des syndromes drépanocytaires.

Elle se manifeste par une production en excès de chaînes β et γ et entraîne donc un déficit d'hémoglobine A, A2 et F [4].

L'expression clinique de la maladie est variable, et dépend du nombre de gènes α manquants, on parle de porteur sain ou de thalassémie silencieuse quand il y a la délétion d'un seul gène α, ensuite plus il y a de gènes α manquants plus les signes cliniques liées à l'anémie s'aggravent jusqu'à la délétion de 4 gènes α qui est létale in utéro.

1.3.1.2 Laβ-thalassémie

Elle est très répandue dans les populations du pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient, au sud et à l'est de l'Asie, en Afrique de l'ouest et aux Antilles.

Elle touche donc les mêmes populations que la drépanocytose, de ce fait elle peut s'associer à la mutation S drépanocytose et former un syndrome drépanocytaire majeur la Sβ-thalassémie (une hétérozygotie composite).

Il s'agit comme pour la drépanocytose, d'une mutation génétique sur le gène qui code pour la béta globine.

Elle se caractérise par une diminution voire un arrêt de la production de l'hémoglobine A et en contrepartie on assiste à une augmentation de la production de l'hémoglobine A2 et F.

Les sujets porteurs d'une β-thalassémie hétérozygote sont bien portant ils n'ont pas de signes cliniques d'anémies (exceptionnellement une splénomégalie discrète peut-être constatée); on observe deux catégories de β-thalassémie homozygote, les β-thalassémies homozygotes où la synthèse des chaînes β est supprimée (formeβ^{0}) ou seulement diminuée (β^{+}).

C'est la profondeur de l'anémie et les besoins transfusionnels qui permettent de classer les thalassémies en formes majeures (maladie de Cooley) ou intermédiaires, cette distinction ne pourra être faite qu'après quelques mois de vie lorsque la synthèse de l'hémoglobine F ne pourra plus masquer l'anomalie de synthèse de l'hémoglobine A2.

1.3.2 Les anomalies de structure

Ce sont des hémoglobinopathies de type qualitative, elles sont dues majoritairement à des mutations du gène de la β-globine, entraînant une production de chaîne β anormale, dans la drépanocytose cela aboutit à la production d'une hémoglobine anormale l'hémoglobine S.

Il existe d'autres hémoglobines anormales comme l'hémoglobine E (remplacement d'une lysine en 26 par un acide glutamique) cette mutation est particulièrement présent en Asie du sud-est, ou l'hémoglobine D (remplacement de la lysine en 19 par une asparagine) que l'on retrouve souvent en Inde [1].

Ces hémoglobinopathies seront détaillées par la suite.

1.4 Epidémiologie de la drépanocytose

La répartition de l'hémoglobine S dans le monde fut dépendante de deux grands facteurs, tout d'abord la présence de l'hémoglobine S se limitait pratiquement aux zones impaludées, selon certains auteurs dans ces régions les sujets homozygotes pour la drépanocytose mouraient dans la petite enfance tandis que les sujets hétérozygotes survivaient et bénéficiaient d'un avantage sélectif, le fait d'être hétérozygote apporterait une protection relative quant au paludisme selon certains auteurs [7]. Ensuite la zone de délimitation s'est élargie avec la traite négrière, jusqu'à la moitié du XX^{ème} siècle, ces anomalies de l'hémoglobine se limitait quasiment aux zones impaludées et aux pays qui ont connu au cours des siècles derniers un important afflux d'esclaves d'origine africaine [7].

A partir des années 40 la distribution de cette anomalie génétique a été complètement modifiée du fait d'importants flux de migrations en provenance d'Afrique noire vers les pays industrialisés, ce qui a conduit à une augmentation de personnes drépanocytaires en Europe.

Selon l'OMS en 2008 il naissait chaque année environ 270 000 nouveau-nés atteints de drépanocytose, et 7 % environ des femmes enceintes dans le monde étaient porteuses d'une β-thalassémie, d'une α-thalassémie ou encore d'une hémoglobine S, D-Punjab, C, ou E et plus de 1 % des couples étaient à risque [8].

En France la drépanocytose est devenue aujourd'hui par son incidence la plus fréquente des maladies génétiques, on estime entre 6000 et 7000 le nombre de

personnes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine et dans les DOM-TOM [7].
On dépiste chaque année en France 350 nouveau-nés drépanocytaires et sur ces 350, 200 sont dépistés dans la seule Île-de-France, et 90 aux Antilles.

1.5 Physiopathologie

A l'origine de la drépanocytose, maladie génétique autosomique récessive, une mutation dans le gène β-globine qui donne une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, qui se retrouve en forte concentration dans le globule rouge du sujet malade, entraînant une cascade de réactions avec la participation de multiples facteurs rendant sa physiopathologie très complexe.
C'est une pathologie grave qui se caractérise par une morbidité et une mortalité élevées.

L'hémoglobine S est due à une mutation, le remplacement d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne β-globine à la surface de la molécule provoquant une cascade modifications structurales [1].
L'hémoglobine S est à l'origine de la forme en faucille des globules rouges des patients drépanocytaires, en effet elle a la capacité de se polymériser au sein du globule rouge en situation désoxygénée c'est-à-dire une $Pa0_2$ de 40 mm Hg.
Mais l'éventuelle désoxygénation n'est pas le seul facteur en cause dans le mécanisme de la polymérisation des globules rouges, il existe un autre facteur aggravant c'est le taux de 2-3-di-phosphoglycérate (2-3DPG), en effet le 2-3DPG est une petite molécule phosphorée organique qui interagit dans la cavité centrale de l'hémoglobine pour abaisser l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2, tout élévation de cette molécule se traduit par une polymérisation accrue de l'hémoglobine S [12].

En revanche il existe des facteurs protecteurs par rapport à la polymérisation de l'hémoglobine S c'est le taux d'hémoglobine F (fœtale), elle possède une action inhibitrice de la polymérisation lorsqu'elle atteint une proportion d'au moins 20 % des hémoglobines dans le globule rouge.
De même la concentration en hémoglobine S est un facteur essentiel influençant la polymérisation de l'hémoglobine S, en effet la très forte concentration protéique du

globule rouge a un effet chimique favorisant sur la polymérisation et à des PO_2 basses [12].
La polymérisation de l'hémoglobine S est dû au fait que la solubilité de celle-ci est diminué à l'état désoxygéné, cette polymérisation entraîne une déformation en faucille des globules rouges, une perte de leur déformabilité induisant une obstruction vasculaire, une réduction de leur durée de vie avec une hémolyse et une anémie [10].

On assiste lors des phases de désoxygénation, à une perturbation des échanges ioniques au niveau de l'hématie, favorisant une perte d'eau et de chlore dans le milieu extracellulaire, cela est due à une acidose cellulaire secondaire à une entrée de calcium en quantité importante dans le globule rouge sous l'effet de la polymérisation. Ce taux de calcium qui conduit à une augmentation de la densité du globule rouge, induisant une diminution de la fluidité du sang, un ralentissement de la vitesse sanguine, et donc une augmentation des crises vaso-occlusifs laissant donc plus de temps à l'hémoglobine S de se polymériser.

Un autre phénomène a été mis en évidence dans le processus de polymérisation de l'hémoglobine S c'est celui du « Delay time », soit le fait qu'en présence d'une PO_2 basse, il existe un délai très variable d'un globule rouge à l'autre dans le phénomène de polymérisation puis de falciformation. Il a été montré que le facteur principal influençant sur ce « Delay time » est la concentration en hémoglobine, de minimes augmentations de concentration en hémoglobine réduisent fortement le délai de polymérisation et par conséquent celui de falciformation [12].
Il y a donc une importance capitale de la concentration d'hémoglobine dans l'apparition du phénomène de polymérisation. De ce constat ressort l'utilité clinique d'une bonne hydratation cellulaire.

La présence d'une α-thalassémie associée, d'une carence en fer, d'un taux élevé d'hémoglobine F constituent donc eux aussi des facteurs bénéfiques sur le délai de polymérisation.
En dehors du phénomène de polymérisation de l'hémoglobine S, il y a aussi une altération irréversible des membranes des hématies, qui entraîne une hémolyse importante ce qui explique l'existence d'une population importante de réticulocytes

chez le patient drépanocytaire. Or les hématies très jeunes peuvent se transformer de façon très rapide en drépanocytes avec une densité cellulaire élevée [12].
Il y aurait donc un rôle péjoratif des hématies jeunes dans la physiopathologie de la drépanocytose.

La présence d'une hémolyse pathologique fait partie du diagnostic de drépanocytose, l'existence de crises vaso-obstructifs ou ischémiques s'accompagne d'une hémolyse.
L'hémolyse est d'environ 10% de la masse érythrocytaire par jour chez les sujets homozygotes, elle est beaucoup plus atténuée chez les hétérozygotes composites. C'est une anémie hémolytique intra vasculaire et intra-tissulaire régénérative, une hématie SS a une durée de vie moyenne de 12,6 jours dans la circulation contre 25-30 jours pour un globule rouge normal (soit au total une durée de vie moyenne de 30-60 jours contre 100-120 jours)[12].
Il est donc important pour les personnes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur d'éviter toute situation pouvant entraîner une polymérisation de l'hémoglobine c'est à dire l'hypoxie, l'altitude, le froid, la déshydratation.

1.5.1 Particularités du syndrome drépanocytaire majeur S/C

La mutation à l'origine de l'hémoglobine C, se situe également au niveau du 6ème codon du gène β-globine, qui entraîne la substitution d'un acide glutamique par une lysine.
Elle a longtemps été décrite comme ayant une origine africaine unique que se situerait au niveau du plateau voltaïque (Ghana, Burkina Fasso, Nigéria…) qui est aussi un épicentre de l'hémoglobine S, mais un petit foyer a cependant été mis en évidence récemment en Thaïlande, ses localisations communes avec l'hémoglobine S expliquent la fréquence des hétérozygotes composites S/C dans une partie de l'Afrique, aux Etats-Unis, aux Antilles. La drépanocytose hétérozygote composite résulte de l'association de deux gènes de globines S et C chez un même patient. [13 et 14].
Elle représente 20 à 30 % des syndromes drépanocytaires majeurs.
Le syndrome drépanocytaire de l'hétérozygote composite S/C est dû au fait que la présence de l'hémoglobine C dans l'hématie entraîne une déshydratation du globule

rouge ce qui augmente la concentration de l'hémoglobine S et donc sa pathogénicité [1], en effet l'hémoglobine C ne copolymérise pas avec l'hémoglobine S.

1.5.2 Mode de transmission de la drépanocytose

Il s'agit d'une mutation génétique transmissible de type autosomique récessif.
Deux parents hétérozygotes conduirait donc à la probabilité de donner naissance à :

- 25 % de sujets homozygotes AA
- 25 % de sujets homozygotes SS
- 50 % de sujets hétérozygotes AS

Tableau du mode de transmission de maladie génétique A/R

	A	**S**
A	**AA**	**AS**
S	**AS**	**SS**

Diagnostic

1.1 Diagnostic biologique

Un diagnostic précis et précoce du syndrome drépanocytaire est primordial pour une meilleure prise en charge, c'est aujourd'hui possible avec l'existence du dépistage néonatal en France qui permet un diagnostic dans les deux semaines suivant la naissance, lorsque le diagnostic n'a pas été porté à la naissance il existe d'autres méthodes.

1.1.1 La numération formule sanguine

Un des signes de la maladie drépanocytaire, c'est l'anémie hémolytique chronique. La NFS est donc l'examen de base, elle permet de préciser l'importance de l'anémie qui est variable en fonction du type de syndrome drépanocytaire et donc d'orienter vers un type de drépanocytose (voir ANNEXE I) [1].

Elle permet aussi de quantifier le nombre de leucocytes, en effet la profondeur de l'anémie et l'hyperleucocytose sont des facteurs pronostics quant à la maladie drépanocytaire.

Le taux d'hémoglobine varie en moyenne entre 6 et 10 g/dl, l'anémie est normochrome, normocytaire régénérative, le taux de réticulocytes est en général très élevé [15].

L'examen du frottis sanguin montre la présence de globules rouges en forme de faucille ou des drépanocytes.

1.1.2 L'électrophorèse de l'hémoglobine

C'est un examen qui permet de poser le diagnostic d'hémoglobinopathie, en mettant en évidence la présence d'une fraction d'hémoglobine de migration différente de celles des hémoglobines normales. L'électrophorèse de l'hémoglobine sépare les différentes hémoglobines selon leur poids moléculaire et leurs différentes charges électriques [11].

Les différences de migration des hémoglobines permettent de distinguer les sujets homozygotes ou hétérozygotes ainsi que l'éventualité d'une autre anomalie de l'hémoglobine associée comme une thalassémie ou autre mutation [15].

Le diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur est posé par un taux majoritaire d'hémoglobine S, chez le sujet hétérozygote le taux d'hémoglobine S est inférieur à 30 %. Chez le sujet atteint de syndrome drépanocytaire majeur on ne retrouve pas d'hémoglobine A mais il existe un taux variable d'hémoglobine F.
Il existe d'autre tests beaucoup plus utilisée dans les pays en voie de développement c'est le test de falciformation d'Emmel et d'Itano.

1.2 Diagnostic clinique

1.2.1 Sujets hétérozygotes A/S

Les sujets ayant une drépanocytose hétérozygote ou porteurs sains de la drépanocytose, ont reçus le gène normal A de la β-globine d'un de leurs parents et le gène drépanocytaire S de l'autre parent.
La très grande majorité des sujets hétérozygotes sont asymptomatique, cependant des études ont reportés que le trait drépanocytaire exposerait à plus de risque de mort subite en cas de pratique d'exercices physiques prolongés et intenses [16],le risque de survenue d'une maladie thromboembolique veineuse est plus important chez les noirs américains porteurs du trait drépanocytaire comparativement à ceux qui n'ont pas d'hémoglobinopathie selon une étude datant de 2007 [17].
Il n'y a pas de justification pour un suivi médical systématique car ces situations sont extrêmement rares, mais des conseils peuvent être donnés à ces patients comme le fait d'éviter les efforts violents et prolongés, les séjours en haute altitude, la pratique de certains sports comme la plongée sous-marine [1].

Le problème majeur des porteurs sains de la drépanocytose, c'est celui de la transmission à la descendance, ainsi la majorité des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur naissent de deux parents hétérozygotes qui n'étaient pas informés de leur statut de porteur d'anomalie génétique ou qui n'étaient pas informés du mode de transmission.

1.2.2 Sujets atteints de syndrome drépanocytaire majeur

Le syndrome drépanocytaire majeur est caractérisé par une très grande variabilité de phénotypes notamment dans l'évolution de la maladie, son expression clinique, son incidence sur la qualité de vie des sujets sur leur espérance de vie.

Tout d'abord l'expression clinique de la maladie dépend du type de drépanocytose, ensuite à l'intérieur d'une même catégorie il a été mis en évidence l'existence de gènes modulateurs et des facteurs environnementaux pour expliquer la grande hétérogénéité des sujets atteints de syndrome drépanocytaire majeur, tous ces facteurs ne sont pas encore parfaitement connus.

1.2.2.1 La drépanocytose homozygote

Les symptômes apparaissent dans les premiers mois voire les premières années de vie, l'installation des signes cliniques correspond au remplacement progressif de l'hémoglobine fœtal par l'hémoglobine drépanocytaire. En effet comme nous l'avons vu plutôt l'hémoglobine fœtale a un effet protecteur sur le développement de la maladie drépanocytaire, notamment sur les complications aiguës.

Les premières complications surviennent entre 6 mois et 2 ans en moyenne, chez ces enfants on constate une pâleur des téguments et des muqueuses lié à l'anémie qui est constante, il existe notamment un ictère conjonctival qui est variable dans le temps et d'un sujet à l'autre. Une splénomégalie s'installe dès les premiers mois de vie en même temps que l'anémie et l'ictère, elle persistera quelques années pour ensuite disparaître dans 90 à 95 % des cas, (c'est ce qu'on appelle l'autosplénectomie) [18].

La croissance staturo-pondérale est en général normale, même si les enfants drépanocytaires homozygotes sont volontiers maigres.

L'espérance de vie des patients drépanocytaires est en continuelle augmentation, elle est bien entendue très différente dans les pays en voie de développement et en Europe, selon la dernière étude de survie faite en Jamaïque en 2001, la médiane de l'espérance de vie pour les hommes était de 53 ans, et de 58,5 pour les femmes [19], on peut probablement en déduire que pour un patient pris en charge dans un pays développé cette espérance de vie est supérieure.

Les complications aigues [1]

La drépanocytose se caractérise par l'apparition de complications aiguës telles que :

- Crises douloureuses drépanocytaires (ou crises vaso-occlusives) :

C'est le symptôme principal de cette maladie, la fièvre n'est pas retrouvée à chaque fois. Ces crises peuvent être soient spontanées (50 % des cas) ou provoquées par un facteur stress comme l'infection, le froid, la fatigue, la fièvre, la déshydratation et toute situation entraînant une hypoxémie. Elles sont de fréquence et de sévérité variable. Les crises les plus fréquentes sont celles qui concernent les os longs, c'est la symptomatologie dominante à l'adolescence, elles correspondent à des infarctus et touchent préférentiellement le fémur et l'humérus. Il existe aussi des crises abdominales qui pourraient correspondre à des infarctus touchant la rate et le mésentère.

On note également les lithiases biliaires qui sont fréquentes du fait de l'hémolyse, les calculs biliaires sont une source importante de complications, cholécystite, pancréatite, angiocholite dont l'évolution chez ces patients peut être grave, ce qui explique qu'à l'heure actuelle l'attitude est de proposer une cholécystectomie pour tout calcul vésiculaire diagnostiqué.

- L'infection :

C'est la première cause de décès chez l'enfant, en particulier les pneumopathies qui peuvent participer à un syndrome thoracique aigu, les ostéomyélites sont aussi fréquentes.

La fréquence des accidents infectieux diminue avec l'âge mais le risque persiste toute la vie, les méningites et les septicémies sont les infections les plus graves car elles mettent rapidement en jeu le pronostic vital et peuvent laisser des séquelles, le germe le plus redoutable est le pneumocoque, le vaccin conjugué antipneumococcique est par conséquent fortement recommandé, c'est le Prévenar® à débuter dès 2mois de vie. Toute fièvre chez un sujet drépanocytaire justifie une hospitalisation et une couverture antibiotique.

- L’aggravation de l’anémie :

Elle est due le plus souvent aux infections, dans ces cas-là elle doit être corrigée par du fer et de l’acide folique si les carences sont formellement identifiées par l’hémogramme. Il y a une situation dans laquelle on constate une aggravation de l’anémie est qui est spécifique à l’enfant de moins de 4 ans c’est la séquestration splénique, c’est un syndrome associant une anémie profonde à une importante splénomégalie due à une séquestration progressive de la masse globulaire par la rate, le traitement c’est la transfusion sanguine immédiate.

- Les accidents vaso-occlusifs graves :

Comme les déficits neurologiques et sensoriels qui concernent 6 à 10 % des patients drépanocytaires, ils correspondent à des occlusions plus ou moins complète des vaisseaux cérébraux compliqués d’infarctus cérébraux (accidents vasculaires cérébraux) ; les conséquences sont des hémiplégies, monoplégies, des amauroses soudaines ou progressives, ce sont là les manifestations les plus fréquentes. Il y a un fort risque de récidive ce qui place d’emblée le sujet dans un programme d’échanges transfusionnels, ou s’il existe un donneur intrafamilial compatible la réalisation d’une greffe de moelle.

Le syndrome thoracique aigu est un autre accident grave de la maladie drépanocytaire, c’est une triple association : douleur, dyspnée, anomalie de l’imagerie pulmonaire radiographique. Il est difficile de poser un diagnostic précis, car cette complication peut être confondue avec une pneumopathie bactérienne ou virale, une embolie graisseuse suite à une crise vaso-occlusif, ou une crise thoracique pariétale. Le syndrome thoracique aigu est retrouvé plus fréquemment chez lessujets âgés de plus de 10 ans [18].

<u>Les complications chroniques</u>

On observe chez l’adulte, des complications dites chroniques, qui sont liées aux atteintes organiques induites par la maladie, essentiellement du fait de la vasculopathie, leur incidence augmente donc avec l’âge, du fait de la « durée d’exposition à la maladie ».

- L’atteinte ostéo-articulaire chronique

La plus fréquente de ces complications est l’ostéonécrose aseptique épiphysaire, qui peut être extrêmement invalidante quand elle atteint les têtes fémorales pouvant

donner lieu à une pose de prothèse de hanche. A noter que ces complications ont une résonnance particulière en obstétrique, en effet une ostéonécrose aseptique de la hanche pris en charge tardivement peut mettre en jeu le pronostic obstétrical (voie basse) d'une patiente.

- L'atteinte rénale

Environ 79 % des adultes drépanocytaires homozygotes ont une micro- ou macro-albuminurie [21], il y aurait à la fois une altération glomérulaire et tubulaire. La néphropathie drépanocytaire est le plus souvent infra-clinique et doit être recherchée de façon systématique à chaque consultation, elle sera diagnostiquée par la présence de protéinurie, de troubles ioniques. Il faut donc prévenir tout facteur aggravant de la néphropathie comme la déshydratation, les infections.
Les infections urinaires à répétition sont fréquents chez ces patients, en effet une bactériurie devient plus fréquemment symptomatique chez les patients drépanocytaires, de plus cela peut aggraver une néphropathie sous-jacente.

- Atteinte cardiaque

Du fait de l'anémie chronique il y a une adaptation du cœur, qui compense l'anémie par une augmentation du débit cardiaque engendrant ainsi progressivement une dilatation du ventricule gauche qui évolue rarement vers une insuffisance cardiaque [22].
La complication cardio-vasculaire la plus fréquemment retrouvée chez les drépanocytaires c'est l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), qui pourrait être à l'origine de la plupart des morts subites chez les patients drépanocytaires [23]. La fréquence de l'HTAP serait estimée entre 20 et 40 % dans cette population [23].

- L'atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire radiologique et fonctionnelle augmente avec le nombre d'épisodes de syndrome thoracique aigue, le tissu pulmonaire est alors le siège d'une altération progressive pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire ; la physiopathologie de cette altération est mal connue et serait le résultat de

phénomènes vaso-occlusifs locaux, d'infections parenchymateuses et d'embolies graisseuses.

- L'atteinte oculaire

C'est une atteinte essentiellement rétinienne, elle est le plus souvent asymptomatique, et se révèle souvent suite à une complication laissant des séquelles irréversibles, à type d'hémorragie intra-vitréenne et de décollement de la rétine ; ces lésions doivent donc être systématiquement dépistés.
Il existe des phénomènes vaso-occlusifs qui entraînent l'apparition de zones non perfusés dans la rétine, suite à cela on assiste à la formation de néo-vaisseaux, fragiles, qui se développent à la limite des zones normales et non perfusées donnant ainsi une rétinopathie proliférative.
L'examen de la rétine doit au moins être annuel, le traitement repose sur le laser qui permet d'éviter ou de faire régresser la néo-vascularisation rétinienne par traitement des ischémies rétiniennes.

- Ulcères cutanés

Ils concernent environ 5 à 20 % de la population drépanocytaire, selon les études, ils sont plus fréquents chez l'homme, en zone tropicale, et si l'anémie est sévère.
Ils sont la plupart du temps localisés dans la région malléolaire, les ulcères sont souvent bilatéraux, il existe deux sortes d'ulcères : des ulcères de petite taille qui cicatriseront rapidement mais qui peuvent récidiver et des ulcères de grande taille qui ne cicatrisent pas et qui ont un important retentissement fonctionnel et social, entraînant des douleurs chroniques et intenses, pouvant être une porte d'entrée infectieuse.

1.2.2.2 La drépanocytose hétérozygote composite

<u>La drépanocytose hétérozygote composite S/C</u>

Elle représente 20 à 30 % des syndromes drépanocytaires majeurs.
Cette maladie est différente de la drépanocytose homozygote, l'anémie est moins importante voire n'existe pas, les signes d'hémolyse sont plus discrets.

Du fait du chiffre élevé de l'hémoglobine et de la faible hémolyse, la physiopathologie de la drépanocytose S/C repose surtout sur l'hyperviscosité sanguine.
Toutes les complications observées précédemment liées à la drépanocytose homozygote sont retrouvées mais à plus basse fréquence, sauf pour deux d'entre elles,a savoir l'ostéonécrose aseptique de la hanche et la rétinopathie qui sont particulièrement fréquente chez ces sujets [24].
La symptomatologie étant faiblement exprimée chez ces patients, avec des anomalies hématologiques modérées, il peut arriver que le diagnostic ne soit posé qu'à l'âge adulte.Ceci entraîne une perte de chance du fait de l'absence de prévention, des atteintes organiques pouvant laisser des séquelles, comme par exemple la baisse de l'acuité visuelle.De même, les femmes enceintes peuvent être exposées à des complications plus graves lors de leur grossesse. En effet, si la femme est asymptomatique et qu'aucune électrophorèse de l'hémoglobine n'est réalisée, leur grossesse pourrait alors être considérée comme étant à faible risque.

Drépanocytose hétérozygote composite S/β-thalassémique

C'est le troisième syndrome drépanocytaire majeur par sa fréquence, elle est représentée par deux génotypes très différent par leur expression clinique : la $S\beta^0$ et la $S\beta^+$.
Dans la $S\beta^0$, il n'y a plus de synthèse d'hémoglobine A, l'expression clinique ressemble à celle de la drépanocytose homozygote, et le seul moyen de le différencier d'une drépanocytose S/S c'est de faire une étude du génotype par biologie moléculaire.

Dans le second cas $S\beta^+$, il y'a une synthèse d'hémoglobine A qui est variable allant de 3 à 25 % de l'hémoglobine circulante.Donc la sévérité clinique et biologique de cette maladie est inversement proportionnelle au taux d'hémoglobine A circulant.
elle est marquée par la présence fréquente d'une splénomégalie, un risque plus élevé d'atteinte rétinienne, unemoins grande fréquence des crises vaso-occlusives que dans la drépanocytose homozygote S/S [25], et la présence de syndrome thoracique aigu [26].
Il faut tenir compte chez ces patients comme dans la drépanocytose S/C du taux élevé d'hémoglobine et donc du phénomène d'hyperviscosité.

Autres cas

Il existe d'autres formes plus rares de syndromes drépanocytaires majeurs comme les formes S/D-Punjab, S/O-Arab, S/D-Los Angeles, S-Antilles…
Et comme dans les formes génétiques classiques de la maladie on note dans ceux-ci une grande hétérogénéité de l'expression clinique de la maladie drépanocytaire.

Syndrome drépanocytaire majeur et grossesse

L'amélioration de la prise en charge des sujets atteints de syndrome drépanocytaire majeur a entraîné une augmentation de leur espérance de vie et une amélioration de leur qualité de vie.
Ce qui pour nous professionnels de la périnatalité à une conséquence directe, soit un nombre croissant de femmes en âge de procréer dans cette population. Or contrairement à ce qui a été fait durant plusieurs années les équipes médicales ne déconseillent plus systématiquement la grossesse, et elles ont donc accès à une éventuelle grossesse.
La grossesse chez la femme drépanocytaire est une grossesse à haut risque de complications pour la mère et pour le fœtus, tout d'abord la grossesse risque d'induire des décompensations aiguës du syndrome drépanocytaire, et inversement la drépanocytose influe sur le déroulement de la grossesse avec des retentissements maternels et fœtaux.
Nous allons voir dans un premier temps les effets de la grossesse sur la drépanocytose et dans une deuxième partie les retentissements de la drépanocytose sur la grossesse.

1.1 Les effets de la grossesse sur la drépanocytose [14]

Chez une patiente non drépanocytaire la grossesse a une incidence sur le fonctionnement de la pompe cardiaque, et sur son taux d'hémoglobine sans pour autant verser dans la pathologie, or pour une patiente drépanocytaire ces mêmes modifications physiologiques, peuvent aggraver la maladie drépanocytaire ou la révéler.

Toute grossesse nécessite une adaptation de l'organisme maternel par une augmentation du débit cardiaque. Mais chez les femmes drépanocytaires, cette adaptation s'accompagne d'une mauvaise compliancedu ventricule gauche avec des difficultés de remplissage durant la diastole elles sont donc particulièrement à risque d'œdème aigu du poumon [27].

De plus la grossesse est marquée aussi par une anémie de dilution et carentielle, ce qui va aggraver l'anémie préexistante du syndrome drépanocytaire majeur pouvant ainsi conduire à une prise en charge transfusionnelle.

La grossesse favorise aussi l'augmentation de la fréquence des crises vaso-occlusives et de syndromes thoraciques.

Enfin la grossesse augmenterait le nombre d'infections urinaires chez ces patientes, premièrement en dehors de la grossesse les bactériuries sont plus souvent symptomatiques chez les patients drépanocytaires que chez les sujets sains, s'ajoute à cela lors de la grossesse une susceptibilité accrue aux infections urinaires.

1.2 Les effets de la drépanocytose sur la grossesse [14]

Le tout premier risque de la drépanocytose sur la grossesse, c'est celui de la transmission.

Lors de la première consultation de grossesse d'une patiente atteinte de syndrome drépanocytaire majeur ou simple porteuse du trait drépanocytaire, un dépistage systématique du conjoint doit être fait associé à cela à une information du couple sur les possibilités offertes par le dépistage anténatal, on peut dès 11 SA déterminer le statut fœtal par une biopsie du trophoblaste ou dès 15 SA par amniocentèse.

Une interruption médicale de la grossesse est possible lorsque le fœtus est porteur de la pathologie à l'état homozygote, ce dépistage soulève beaucoup de questions, en effet la prise en charge de cette pathologie est en constante amélioration et l'espérance de vie de la population drépanocytaire augmente.

Selon certains auteurs on retrouverait plus de fausses couches spontanées chez ces femmes que dans la population générale dans une étude jamaïcaine le risque est évaluée à 36 % contre 10 % dans une population témoin [28], alors que pour d'autres il n'y a pas d'augmentation du nombre de fausses couches spontanées par rapport à la population générale [29].

Il est décrit un nombre plus important d'accouchement prématurés chez les femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur [14].
Ces accouchements prématurés peuvent être spontanés ou induits, on peut avancer plusieurs étiologies pour expliquer cette fréquence, tout d'abord cette pathologie touche majoritairement des populations avec un risque élevé de prématurité, soit une population de pays en voie de développement mais aussi une population que l'on retrouve dans les pays développés mais le plus souvent dans les classes sociales défavorisées.
De plus pendant la grossesse la femme drépanocytaire est plus à risque d'infections, et l'infection est une étiologie reconnue de la prématurité.
Et enfin la fréquence des pathologies maternelles et fœtales (à type de retard de croissance intra-utérin, hypertension artérielle, prééclampsie…) est à l'origine de déclenchements, d'extraction fœtale avant terme.

Du fait des complications chroniques liées à la drépanocytose comme les néphropathies, l'hypertension artérielle chez ces patientes peut survenir en cas d'insuffisance rénale [1], ce qui expliquerait le sur-risque de survenue chez ces femmes d'hypertension artérielle, de prééclampsie. De plus il y a une hypoxie du placenta liée à la drépanocytose qui est une conséquence de l'anémie et des anomalies rhéologiques du placenta [35].
Par contre ces pathologies, serait plus élevée chez les patientes homozygotes S/S que chez les S/C [31].

Le risque plus important d'hypotrophie des enfants nés de mère drépanocytaire est l'une des constantes retrouvée dans plusieurs études, l'étiologie première est l'hypoxie chronique de l'unité fœto-placentaire, d'ailleurs à l'examen anatomopathologique du placenta il est fréquemment retrouvé des lésions à type de thromboses [14].
Mais il ne faut pas oublier que beaucoup de ces femmes sont issues de milieu précaire, et que la malnutrition pourrait jouer un rôle important dans ce mécanisme [35].

Le taux de mort fœtale in utero est plus élevée que dans la population générale, il est entre 1 et 4 % [31], sans que les causes soient clairement définies dans les études,

parmi les étiologies avancées on retrouve les syndromes vasculo-rénaux accompagnés ou non d'une prééclampsie, des crises vaso-occlusives placentaires et les chorioamniotites.

La mort maternelle est la complication la plus redoutée de toute, elle survient principalement dans le post-partum. Elle survient surtout lorsque la patiente a présenté des antécédents de complications drépanocytaires sévères (accident vasculaire cérébral, syndrome thoracique aigu…) ou une complication de la grossesse ou de l'accouchement. Cependant un décès peut survenir en l'absence de ces complications.
Des taux de 0,5 % à 9,2 % ont été rapportés dans la littérature [14]. Ce risque doit inciter à contre-indiquer la grossesse chez les patientes ayant des formes sévères et de limiter, et ce dans tous les cas le nombre de grossesse par femme.

Dans la continuité de toutes ces complications éventuelles durant la grossesse il y a bien entendu le risque de césarienne, celui-ci est en effet la conjonction de plusieurs facteurs de risque : les syndromes vasculo-rénaux, l'hypoxie chronique de l'unité fœto-placentaire, les crises vaso-occlusives aiguës et les dystocies pelviennes. Le taux de césarienne s'élève à plus de 50 % chez ces patientes [31].
Dans cette population le risque de dystocie mécanique est à rechercher systématiquement quand il y a eu des atteintes osseuses précoces, d'origines infectieuses ou nécrotiques pouvant être à l'origine de lésions du bassin ou des membres inférieurs avec présence d'une boiterie. Elles peuvent ainsi nécessiter la réalisation d'une scannopelvimétrie en anténatal, et imposer s'il le faut l'indication d'une césarienne prophylactique.

Prise en charge de la maladie drépanocytaire

1.1 La prise en charge préventive

La drépanocytose est une maladie chronique, et à ce titre sa prise en charge est constituée que de traitements symptomatiques des complications aiguës vus précédemment, cette prise en charge s'effectue dans un milieu hospitalier spécialisé.

La prévention des complications aiguës de la drépanocytose est un élément majeur dans la vie quotidienne des patients, ainsi une information claire et précise doit être dispensée au patient concernant leur hygiène de vie.
Cela consiste à éviter l'exposition au froid, les variations brusques de température, les séjours en altitude, les efforts physiques violents, avoir une bonne hydratation, et les amener à consulter devant toute hyperthermie aux urgences.

1.2 La prise en charge symptomatique

La prise en charge des crises vaso-occlusives repose sur des traitements antalgiques devant être débuté le plus rapidement possible, et dont l'efficacité doit être rapidement évaluée puis régulièrement réévaluée. Les antalgiques doivent être associés au réchauffement local, une hydratation suffisante pouvant s'effectuer par voie orale dans les formes peu sévères, l'oxygénothérapie, le traitement de toute pathologie associée surtout d'origine infectieuse, la prise en compte du stress, de l'anxiété, et la poursuite de la supplémentation par acide folique pour éviter l'évolution en une crise vaso-occlusive extrêmement sévère [1].
Lorsque la crise nécessite une hospitalisation, l'administration répétée de dose de morphine en intraveineux est souvent mis en place.
Il est nécessaire cette administration se fasse sous une surveillance stricte, les morphiniques pouvant avoir des effets secondaires comme l'hypoventilation alvéolaire et ainsi mettre en jeu le pronostic vital.

Lorsque les douleurs persistent et résistent aux traitements antalgiques, on doit avoir recours à la transfusion et aux échanges érythrocytaires (cela consiste à soustraire des globules rouges anormaux en les remplaçant par des globules rouges normaux tout en restituant le plasma du patient) car ces méthodes permettent de baisser le taux d'hémoglobine S [1], et d'apporter de l'hémoglobine A.
Les autres indications de la transfusion sanguine sont les aggravations mal tolérées de l'anémie, les situations cliniques graves, les épisodes d'érythroblastopénie dues au parvovirus B19, les anémies hémolytiques acquises, et les situations d'anémie chronique résistant à l'érythropoïétine, cela peut être une transfusion unique ou un programme transfusionnel répété [1].
Les échanges transfusionnels peuvent aussi être unique ou des échanges transfusionnels itératif de courte ou de moyenne durée (< 1 an) et de longue durée

(>1 an), leurs indications sont le syndrome thoracique aigu, les crises vaso-occlusives résistant aux morphiniques, les crises vaso-occlusives itératives, la grossesse…
Malgré ces avantages certains, il ne faut pas oublier que la transfusion est à l'origine d'une morbidité du fait de l'allo-immunisation et de la surcharge en fer chez les patients polytransfusés, et elle est peut encore être dans les pays en voie de développement source de transmissions d'infections virales comme les hépatites et le VIH.

1.3 Les alternatives

L'hydroxyurée ou Hydréa® est un antimitotique utilisé dans le traitement des cancers dont les mécanismes d'action sont incomplètement connus.
Le mécanisme principal repose sur l'augmentation de l'hémoglobine F, qui s'intercale entre les molécules d'hémoglobine S et ainsi réduit leur polymérisation dans les globules rouges. En effet l'hydroxyurée réactive la synthèse de l'hémoglobine fœtale augmentant donc le nombre de globules rouges contenant de l'hémoglobine F, et ainsi la concentration d'hémoglobine F dans les hématies drépanocytaires.
Les autres mécanismes d'action connue de cette molécule sont qu'il y a une diminution de la leucocytose, elle réduit l'adhésivité des hématies à l'endothélium, et elle améliore la déformabilité des globules rouges [1].
L'hydroxyurée atténue ainsi les phénomènes de falciformation.
Ce traitement est indiqué dans les formes sévères de drépanocytose avec des retentissements fonctionnels importants, c'est un traitement au long cours.
L'hydréa® est contre-indiquée chez la femme enceinte ou désirant le devenir, une contraception efficace doit être associée à ce traitement chez toute femme en âge de procréer, de plus chez l'homme ce traitement peut induire une oligo- ou une azoospermie réversible le plus souvent, mais il est indiqué d'effectuer un recueil et une congélation de sperme avant toute prise d'hydroxyurée [1].

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à l'heure actuelle le seul traitement qui pourrait être curateur mais il est limité aux patients ayant un donneur HLA compatible dans la famille [1].

Deuxième partie

Problématique

J'ai au cours de ma formation de sage-femme rencontré des patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur. J'ai été à la fois marquée par la gravité de cette pathologie chronique en général et tout particulièrement au cours de la grossesse, et surprise par l'évolution des grossesses radicalement différentes d'une patiente à l'autre : certaines compliquées lourdement et d'autres quasiment normales.

S'intéresser aux facteurs prédictifs de complications de la grossesse chez ces patientes à travers mon mémoire m'a paru utile car :

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente en France. En effet chaque année naissent en France 300 à 350 enfants atteints de syndrome drépanocytaire dont environ 200 en Île-de-France [46], en métropole l'incidence moyenne de la drépanocytose en métropole est de 1/715 nouveau-né testé, et de 1/2795 sur l'ensemble des nouveau-nés [47].

Le dépistage néonataldétecte plus de 4000 hétérozygotes, ce qui signifie qu'environ 10 000 couples chaque année ont le risque de concevoir un enfant pouvant être hétérozygote pour la drépanocytose et qu'au moins 800 d'entre eux ont le risquede concevoir un enfant homozygote pour la drépanocytose [7].

On estime en France à 12000 le nombre de personnes atteints de syndrome drépanocytaire majeur avec en France métropolitaine un nombre supérieur à celui des DOM-TOM.

Or c'est une pathologie dont la prise en charge spécifique pendant la grossesse reste encore mal connue d'une grande partie des professionnels de santé.

La mise en évidence de facteurs prédictifs pourrait modifier la prise en charge des patientes en ciblant celles qui sont à risque de complications et en allégeant la lourde surveillance pour les grossesses à faible risque.

L'objectif de notre étude est de montrer qu'il existe des facteurs de risque repérables en début de grossesse chez les patientes ayant des complications pendant la grossesse, et ainsi permettre aux praticiens s'occupant de la prise en charge de ces patientes d'en tenir compte ou de les corriger si cela est possible.
Pour atteindre cet objectif nous avons émis plusieurs hypothèses, qui sont les suivantes :

- Les patientesn'ayant pas d'antécédents de crises vaso-occlusives, sont moins à risque de développer ces complications pendant la grossesse ; et celles ayant un syndrome thoracique aigu dans leur antécédent sont plus à risque d'avoir un syndrome thoracique aigu durant la grossesse.
- Un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse entraîne un risque plus accrue de complications maternelles et une morbidité fœtale et néonatale accrue.
- Les patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl sont plus à risque de complications maternelles, et de morbidité fœtale et néonatale.
- Le nombre de crises vaso-occlusives et de syndrome thoracique aigu durant la grossesse influe sur le poids de naissance.

Patientes et méthode

Nous avons inclus dans notre étude toutes les femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur de la maternité de Tenon et sur une période s'étalant de 1994 à 2011, soit une période de 17 années consécutives.
Toutes ces femmes ont eu une grossesse et ont accouchées sur cette période, ont été exclus de l'étude une patiente ayant eu une interruption thérapeutique de grossesse dont la cause n'a pas été retrouvée et les dossiers dont les données manquaient de manière trop importante, ce qui nous fait un total de 198 dossiers.

2.1 Recueil de données

Les informations ont été recueillies à partir de dossiers médicaux dans les archives de la maternité de Tenon dont la liste nous a été fournie par le service de PMSI de Tenon.
Nous avons analysé le déroulement de la grossesse, l'accouchement, et le post-partum de ces patientes, ainsi que les différentes complications associées à ces périodes.
Les données ont été enregistrées sur une base de données préexistante sur le logiciel Excel avec des dossiers déjà enregistrés de 1994 à 2007 par d'autres étudiants, sur cette base de données on a rajoutée les patientes de 2008 à 2011 soit 51 dossiers.

2.2 Analyse statistique des données

Les données ont été comparées par le test du chi-2, et par le test de Fisher, la valeur seuil retenue pour l'erreur de première espèce est de $\alpha \leq 0,05$.

Description de la population

Génotype drépanocytaire	Patientes		Age moyen	Gestité moyenne	Parité moyenne
	n	%			
SS	135	68,2	28,84	2,6	1,45
SC	56	28,3	28,7	2,4	1,43
Sβ	7	3,5	31,5	3,1	1,57

L'âge moyen des femmes lors de leur grossesse est de 28,9 ans.

La gestité moyenne est de 2,58, et la parité moyenne est de 1,45.

Nous avons une proportion plus importante de patientes de génotype S/S.

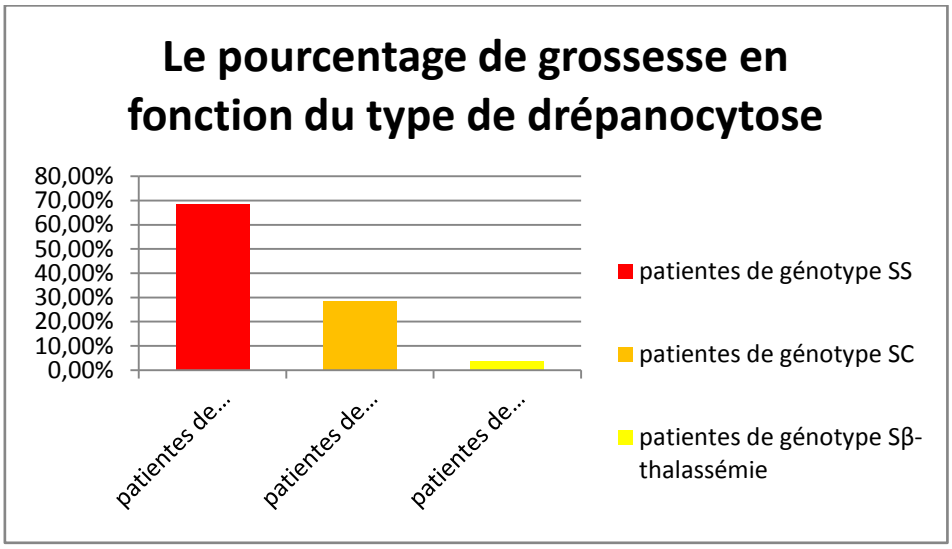


Figure 1 : Répartition des grossesses en fonction du génotype drépanocytaire

68 % des grossesses observées concernent des patientes atteintes de drépanocytose homozygotes S/S, plus de 28 % concernent des patientes atteintes de drépanocytose hétérozygote composite S/C, et plus de 3% concernent des patientes atteintes de drépanocytose hétérozygote composite S/β-thalassémie.

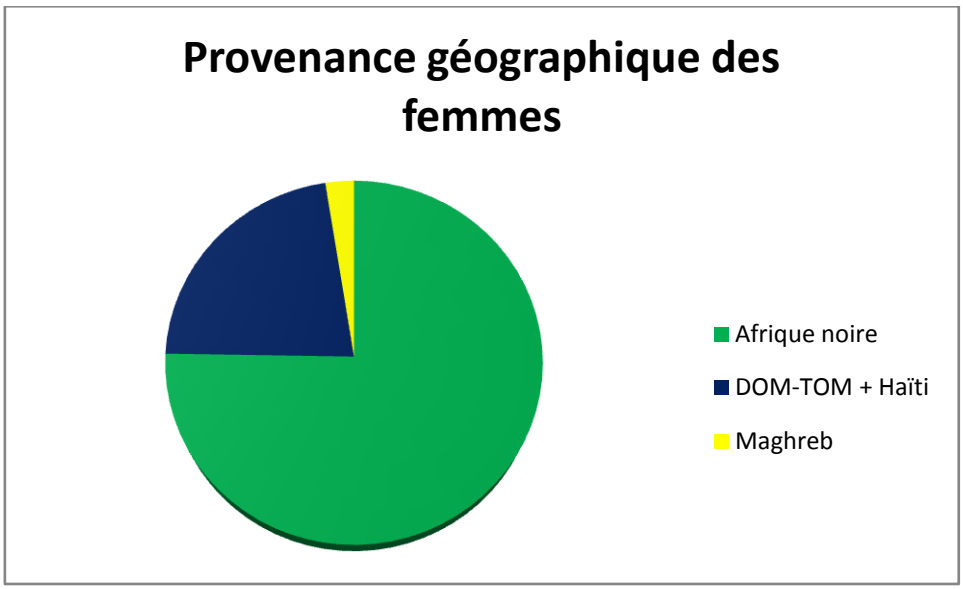


Figure 2 : La provenance géographique des patientes

La majorité des patientes est originaire d'Afrique noire (75 %), 22 % sont originaires des DOM-TOM et d'Haïti, et 3 % du Maghreb.

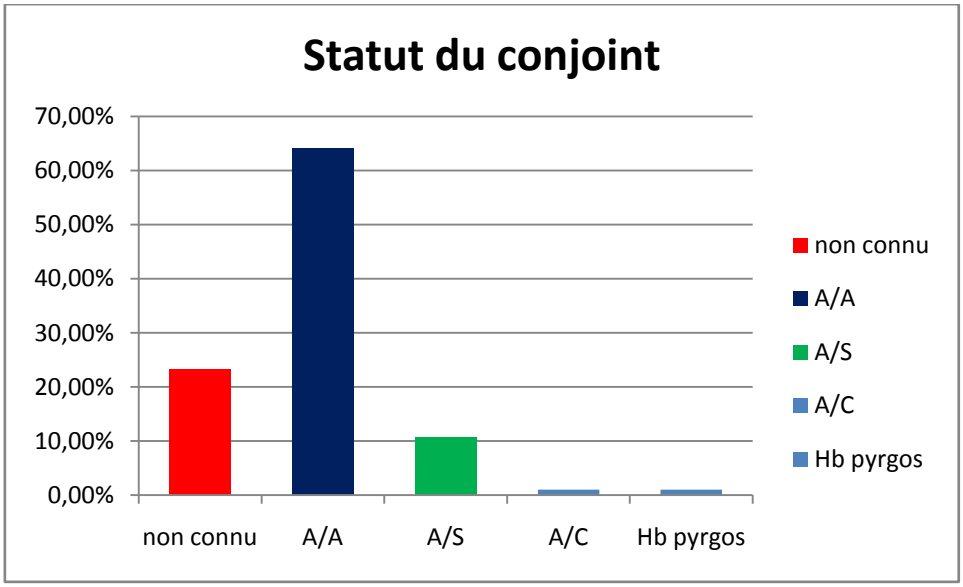


Figure 3 : Le statut du conjoint par rapport à la drépanocytose

Il ressort de notre étude que plus de 64 % des conjoints ne sont pas porteurs du trait drépanocytaire, mais aussi que dans plus de 23 % des dossiers le statut du conjoint n'est pas connu, et plus de 12 % sont porteurs d'une hémoglobine anormale.

2.1Les antécédents médicaux des patientes

La transfusion :

Seule 30 % des patientes de notre étude n'ont jamais été transfusées, et à l'extrême 4 % des patientes ont besoin d'une transfusion au long cours, c'est-à-dire qu'elles ont un programme transfusionnel ou d'échanges transfusionnel en dehors de la grossesse. Moins de62 % ont au moins eu une transfusion au cours de leur vie, et nous avons environ 5% de patientes pour lesquelles l'information n'a pas été retrouvée.

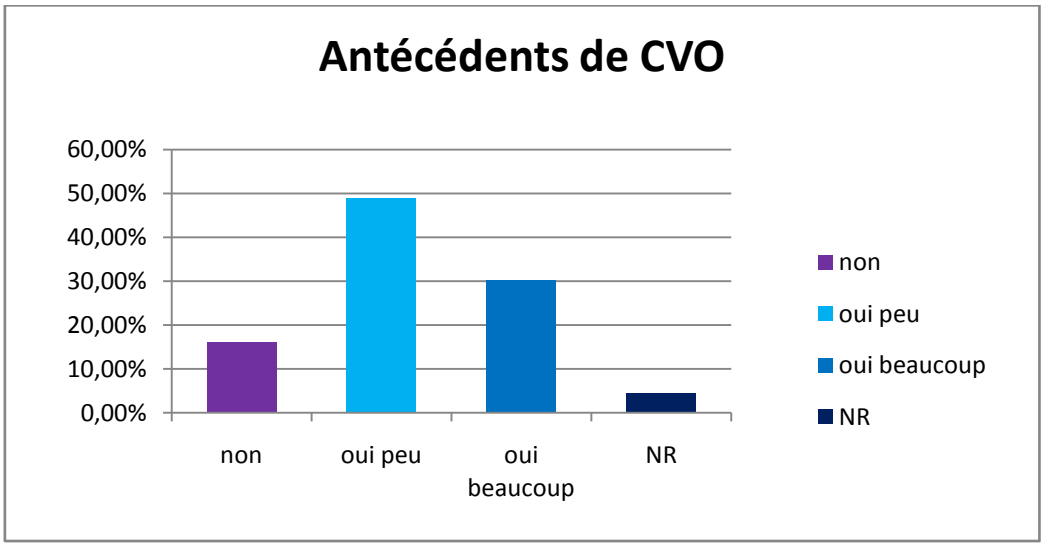


Figure 4 : Les antécédents de crises vaso-occlusives

16 % des patientes n'ont jamais eu de crises vaso-occlusives, 49% ont très peu d'antécédents de crises vaso-occlusives, 30 % ont dans leurs antécédents des crises vaso-occlusives récurrentes, et nous avons 5 % de patientes pour lesquelles nous n'avons pas l'information.

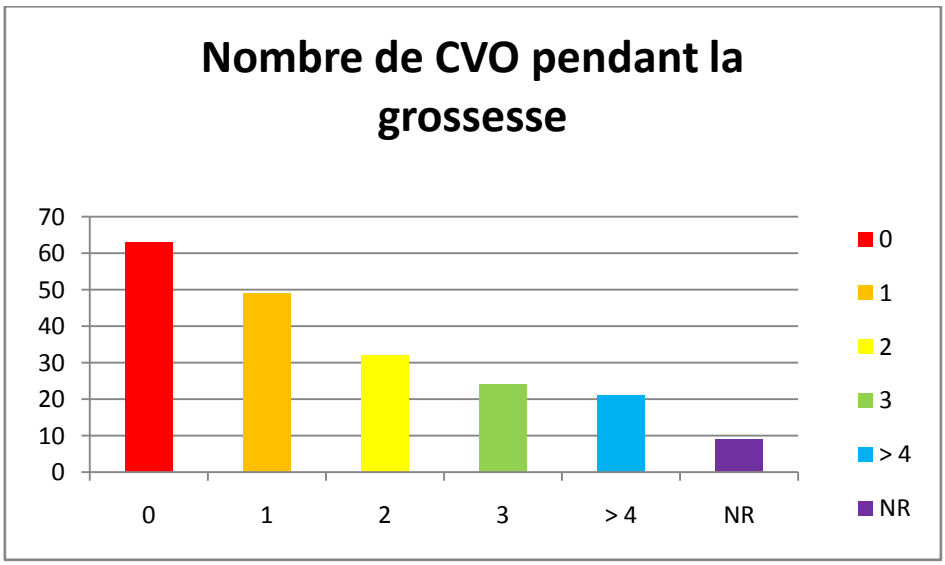


Figure 5 : Le nombre de crises vaso-occlusives

Le nombre de CVO pendant la grossesse est important, la majorité des femmes font au moins une CVO pendant la grossesse.

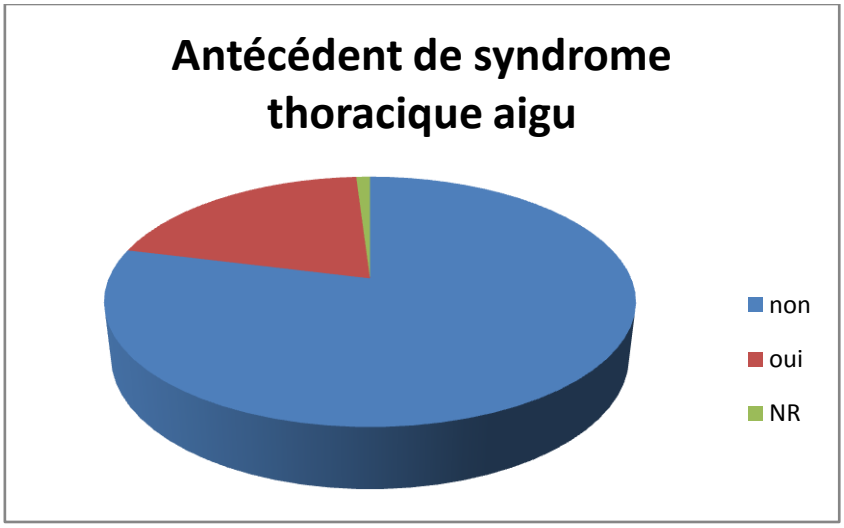


Figure 6 : Les antécédents de syndrome thoracique aigu

Plus de 78 % des patientes n'ont pas d'antécédents de syndrome thoracique aigu connu, 20 % des patientes ont dans leur antécédents au moins un épisode de syndrome thoracique aigu.

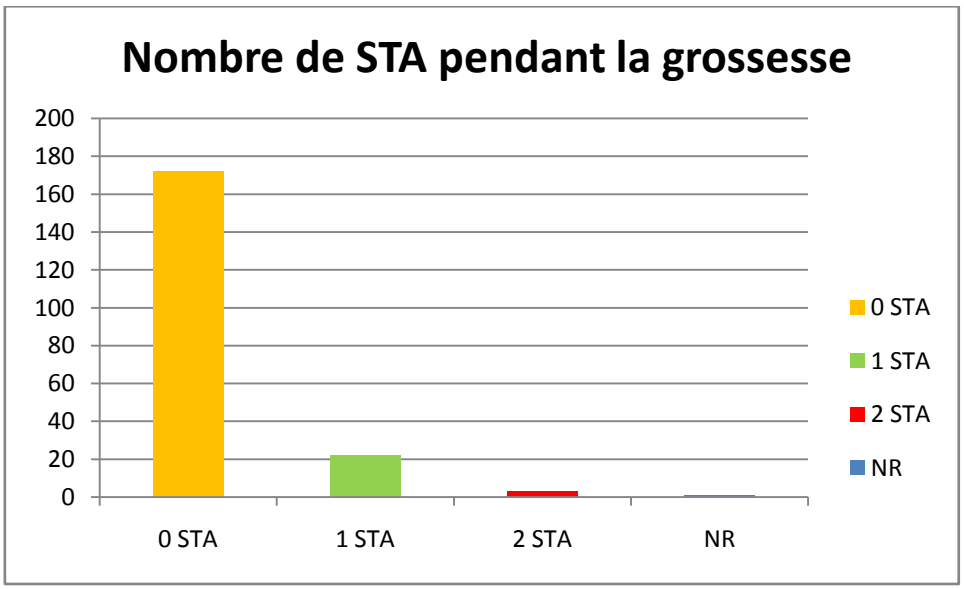


Figure 7 : Le nombre de Syndrome thoracique aigu pendant la grossesse

Elles sont 12 % à avoir eu au moins un syndrome thoracique aigu en cours de grossesse.

2.2Le déroulement de la grossesse

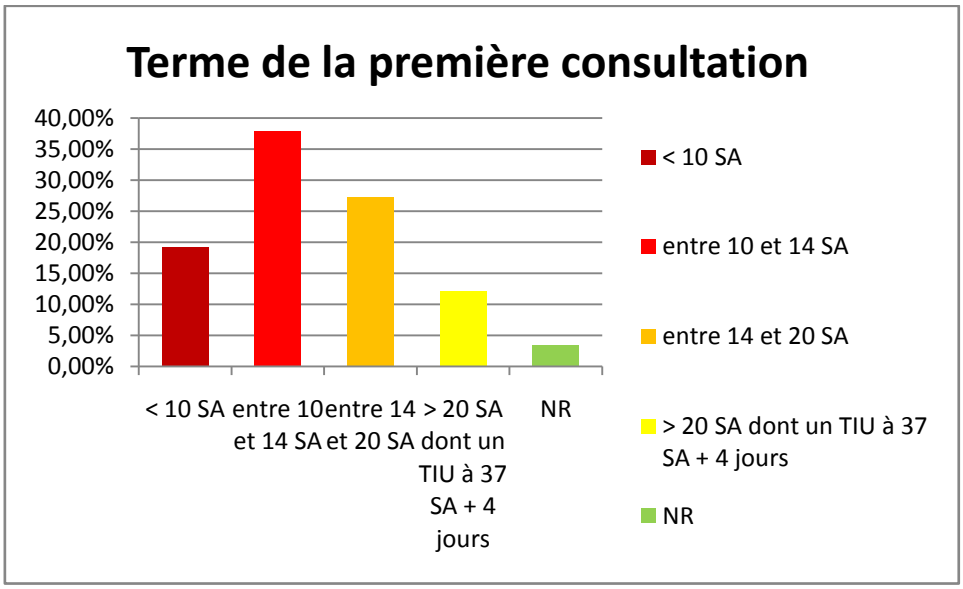


Figure 8 : Le terme de la première consultation

Le terme moyen de la première consultation est de 14 SA avec des extrêmes allant de 4 SA à 36 SA.

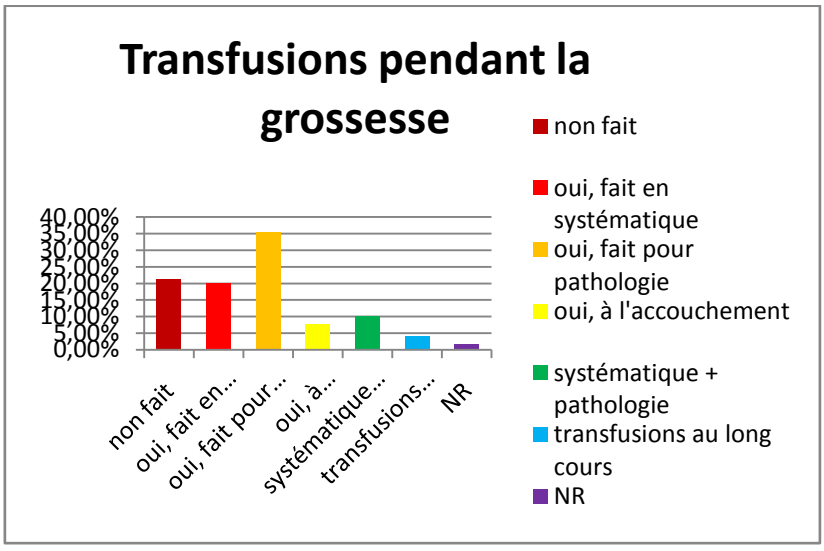


Figure 9 : La prise en charge transfusionnelle pendant la grossesse

La majorité des patientes ont eu une prise en charge transfusionnelle pendant la grossesse, soit en systématique du fait de leurs antécédents, soit lors de l'apparition d'une pathologie directement imputables à leur drépanocytose.

Nous avons observé que deux patientes ont développé une hémolyse suite à une transfusion sanguine dans notre étude.

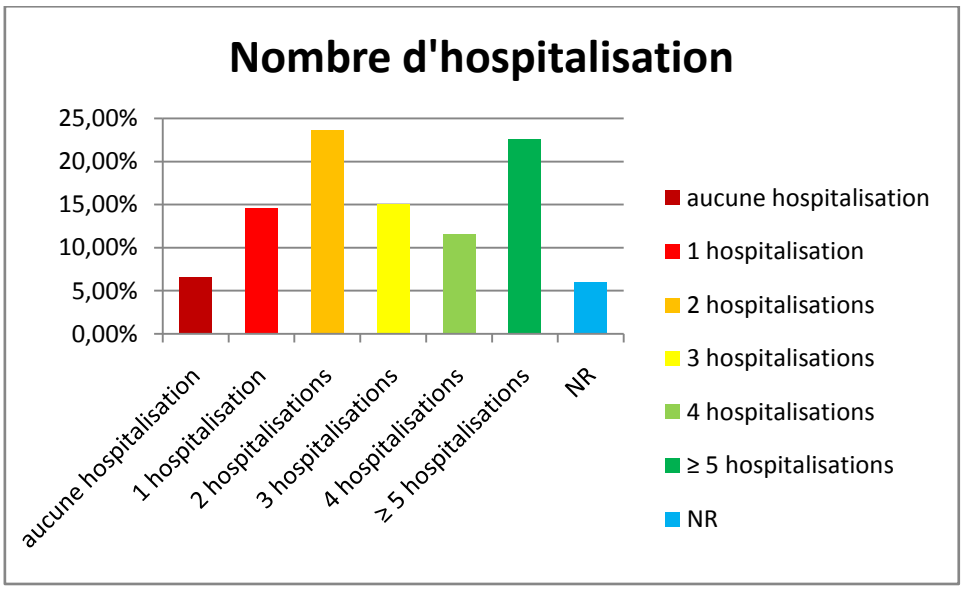


Figure 10 : L'hospitalisation pendant la grossesse

73% des femmes de notre étude ont au moins 2 hospitalisations durant leur grossesse.

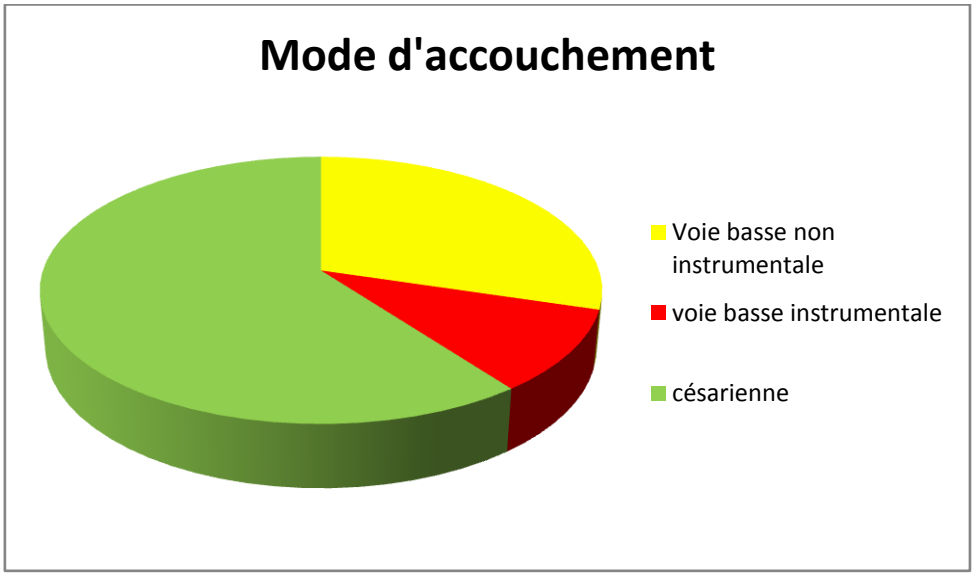


Figure 11 : Mode d'accouchement

Environ 60 % des femmes de l'étude ont accouchées par césarienne, prés de30 % des femmes ont accouchées par voie basse non instrumentale, et 10 % ont accouchée par voie basse instrumentale.

Le nombre de décès maternels :

Dans notre série on retrouve deux décès maternels, l'une dont la cause n'a pas été retrouvée, et l'autre du fait d'un syndrome thoracique aigu, ce qui représente 1% de notre série.

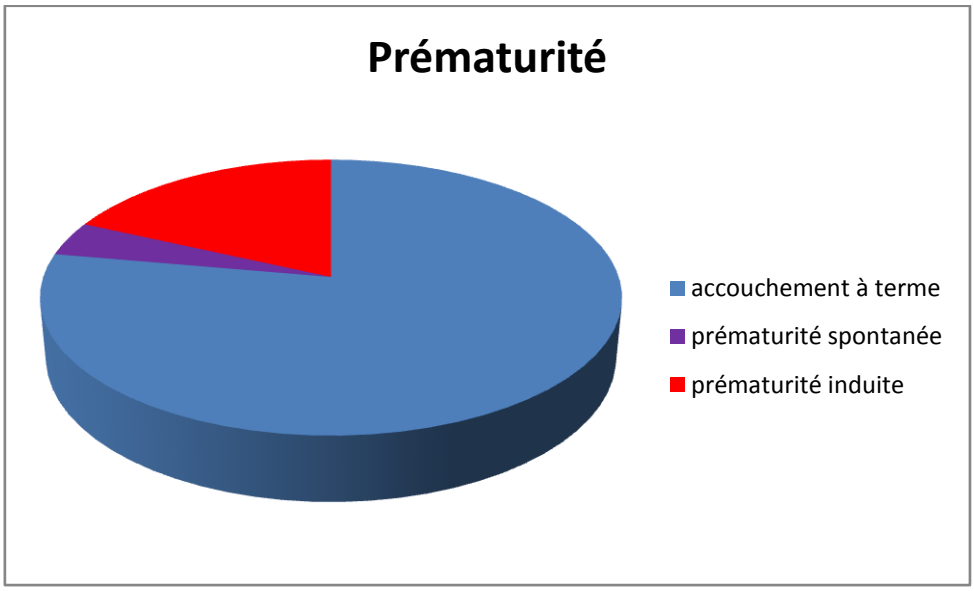


Figure 12 : Le taux de prématurité

On note 22 % d'accouchements prématurés dont une majorité est induite du fait d'une aggravation de l'état maternel et/ou fœtal et 80 % d'accouchements à terme.
A noter que le terme moyen de naissance est de 37 SA .

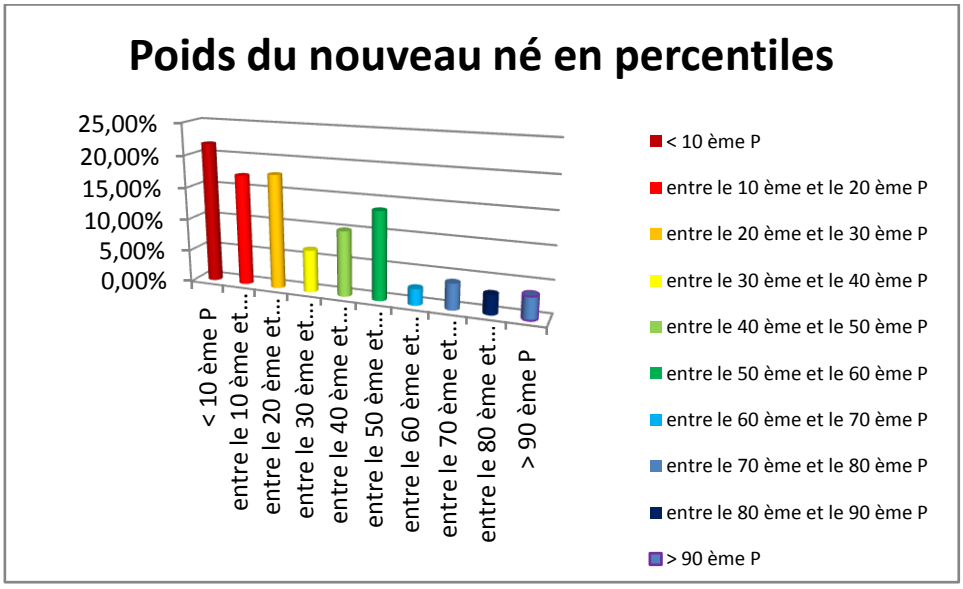


Figure 13 : Le poids du nouveau-né en percentile

Plus de 21 % des nouveau-nés ont un poids qui est inférieur au 10ème percentile.

La mortalité néonatale

Nous avons enregistré dans notre étude 4 décés néonataux,dont un décès suite à une entérocolite ulcéro-nécrosante, un dont la cause n'a pas été retrouvée, un pour dysplasie broncho-pulmonaire, et un autre pour détresse respiratoire.

Résultats

2.1Corrélation entre des antécédents de complications drépanocytaires et leur survenue pendant la grossesse

Le nombre de crises vaso-occlusives pendant la grossesse est important dans notre série, la majorité des femmes font au moins une crise vaso-occlusive pendant la grossesse.

Nous nous sommes intéressés à 189 patientes pour lesquelles nous avions toutes les données quant aux items concernant notre hypothèse.

	Entre 0 et 1 CVO durant la grossesse actuelle (n=115)	*≥ 2 CVO durant la grossesse actuelle (n=74)*	*P*
Pas d'antécédent de CVO (n=32)	27 (23,5 %)	5 (6,8%)	< 0,003
Peu de CVO dans les antécédents (n=97)	59 (51,3 %)	38 (51,3%)	
Antécédents de CVO nombreux (n=60)	29 (25,2 %)	31 (41,9 %)	

Tableau 2 : corrélation entre le nombre de crises vaso-occlusives dans les antécédents et la survenue de cries vaso-occlusive pendant la grossesse

Pour répondre à cette hypothèse nous avons séparé notre population de départ en deux groupes, celles qui font entre 0 et 1 CVO durant leur grossesse et celles qui en font au moins 2.

Ensuite nous avons regardé les antécédents des patientes en ce qui concernent la fréquence de survenue de CVO en dehors de cette grossesse, celles qui n'ont pas d'antécédents de CVO, celles qui en ont très peu, et celles qui en ont de façon récurrente. Et nous avons comparé nos deux populations.

Ainsi parmi les patientes qui font au moins 2 CVO durant leur grossesse 41,9 % ont de nombreux antécédents de CVO, 51,3 % d'entre elles ont peu de CVO dans leurs antécédents et 6,8 % n'ont pas d'antécédent de CVO.

Et l'on note une différence significative entre les trois groupes.

Nous nous sommes par ailleurs intéressésaux génotypes des patientes :

	SS	*SC*	*Sβ-thalassémie*	*P* ≤ *0,002*
Entre 0 et 1 CVO durant la grossesse	66 (48,9 %)	43 (76,8 %)	6 (85,7 %)	
≥ 2 CVO	65 (51,1 %)	11 (23,2 %)	1 (14,3 %)	

Tableau 3 : influence du génotype sur la survenue des crises vaso-occlusives

Et nous constatons que les génotypes S/C et S/β-thalassémie sont en proportion plus importante dans le groupe des patientes ne développant pas de crises vaso-occlusives ou n'en développant qu'une pendant la grossesse.

	Présence de STA durant la grossesse (n=25)	*Pas de STA durant la grossesse (n=171)*	*p*
Antécédent de STA (n=40)	9 (36%)	31 (18%)	≤ 0,05
Pas de STA dans les antécédents (n=156)	16 (64 %)	140 (82 %)	

Tableau 4 : corrélation entre un antécédent de syndrome thoracique aigu et la survenue d'un syndrome thoracique aigu pendant la grossesse.

64 % des femmes qui font un épisode de syndrome thoracique aigu en cours de grossesse n'ont pas d'antécédents de syndrome thoracique aigu, alors que 36 % en ont déjà eu un avant la grossesse.

2.2Un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl est-il un facteur de risque de survenue de complications maternelles et fœtales ?

Nous avons relevé pour les patientes leur taux d'hémoglobine en début de grossesse, sachant que le terme moyen de la première consultation est de 14 SA :

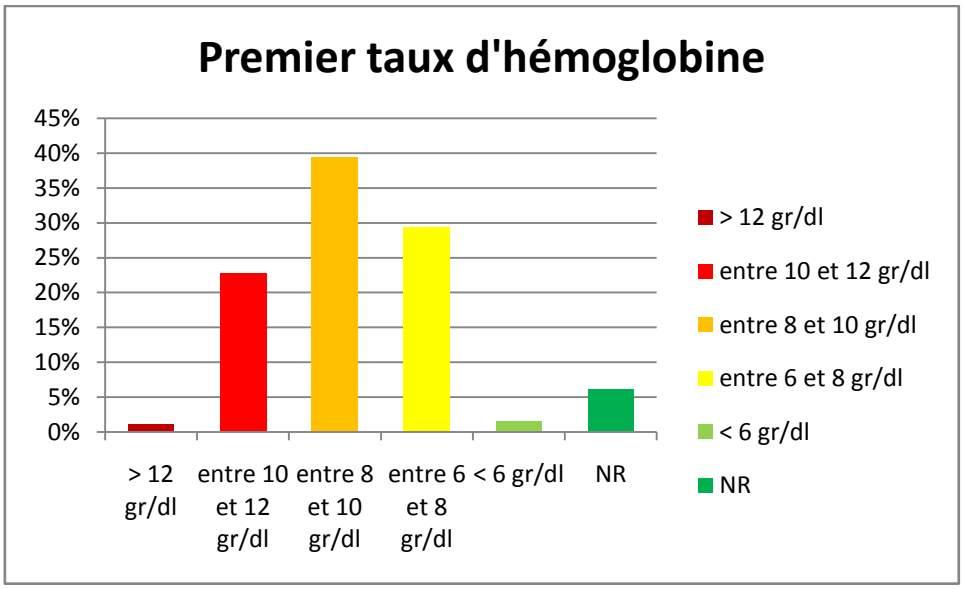


Figure 14 : Premier taux d'hémoglobine

A partir de ces données nous avons pu établir deux groupes de populations incluant au total 186 patientes, en effet pour 12 patientes nous n'avons pas récupéré les chiffres.

La première population est composée des femmes dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 8 gr/dl en début de grossesse, le deuxième groupe est composé de femmes dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse.

Et nous avons comparé le taux de survenue de complications dans les deux groupes.

Nous avons tout d'abord comparé l'âge moyen, la gestité moyenne, et la parité moyenne, afin de voir si les deux groupes pouvaient être comparés, nous avons pour cela utiliser le test de Fisher.

	Age moyen	*Paritémoyenne*	*Gestitémoyenne*	*p*
Taux d'Hb< 8 gr/dl	28,8	1,4	2,4	= 0,99
Taux d'Hb ≥ 8 gr/dl	28,9	1,5	2,6	

Nos deux populations sont comparables en termes de gestité, de parité et d'âge.

Proportion des différents types d'hémoglobine dans les deux groupes :

	SS	*SC*	*S/β-thalassémie*	*p*
Taux d'Hb <8gr/dl	56 (44,8 %)	4 (7,3 %)	1 (2 %)	≤ 0,002
Taux d'Hb ≥ 8gr/dl	69 (55,2 %)	51 (92,7 %)	5 (98%)	

Nous avons utilisé le test de Fisher.

Nous observons que la majorité des patientes de génotype S/C et S/β-thalassémie sont dans le groupe des patientes dont le taux d'hémoglobine est supérieur ou égal à 8 gr/dl avec un p significatif.

	prééclampsie (n=24)	*Pasde prééclampsie (n=162)*	*P*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	12 (19,7 %)	49 (80,3 %)	≤ 0,1 (NS)
Hb ≥ 8 gr/dl (n=125)	12 (9,6%)	113 (90,4 %)	

Tableau 5 : corrélation entre un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'une prééclampsie

19,7 % des femmes qui ont un taux d'hémoglobine < 8 gr/dl en début de grossesse développeront une prééclampsie en cours de grossesse contre 9,6 % des patientes ayant un taux d'hémoglobine ≥ 8 gr/dl.

	Entre 0 et 1 CVO pendant la grossesse (n=112)	*≥ 2 CVO pendant la grossesse (n=74)*	*P*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	27 (44,3 %)	34 (55,7 %)	≤ 0,01
Hb≥ 8 gr/dl (n=125)	85 (68 %)	40 (32 %)	

Tableau 6 : corrélation entre un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'au moins deux crises vaso-occlusives

55,7 % des femmes ayant un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl ont au moins 2 crises vaso-occlusives pendant la grossesse contre 32 % des femmes avec un taux supérieur ou égal à 8 gr/dl, avec un p ≤ 0,01.

	STA (n = 23)	*Pas de STA (n=163)*	*P*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	11 (18%)	50 (82 %)	≤ 0,2 (NS)
Hb ≥ 8 gr/dl (n=125)	12 (9,6 %)	113 (90,4 %)	

Tableau 7 : Corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et la survenue d'un syndrome thoracique aigu

18 % des femmes ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl ont un syndrome thoracique aigu en cours de grossesse contre 9,6 % de l'autre groupe, on note une différence notable mais qui n'est pas significative avec un p < 0,2.

	Césarienne (n=111)	*Accouchement par voie basse* (n= 75)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	43 (70,5 %)	18 (29, 5 %)	≤ 0,05
Hb ≥8 gr/dl (n=125)	68 (54,4%)	57 (45,6 %)	

Tableau 8 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8gr/dl en début de grossesse et la voie d'accouchement

*nous avons inclus les voies basses instrumentales.

70,5 % des femmes ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl ont accouchés par césarienne contre 54,4 % des femmes de l'autre groupe.

	RCIU (n= 38)	*Pas de RCIU (n=148)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	16 (26,2%)	45 (73,8 %)	≤ 0,2 (NS)
Hb ≥8 gr/dl (n=125)	22 (17,6 %)	103 (82,4 %)	

Tableau 9 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et la survenue d'un retard de croissance intra-utérin

26,2 % des fœtus dont la mère a un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl ont un retard de croissance intra-utérin contre 17,6 % des fœtus dont la mère à un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 gr/dl.

	PN < 10ème percentile (n= 39)	*PN > 10ème percentile (n= 147)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	17 (27,9 %)	44 (72,1 %)	≤ 0,2 (NS)
Hb≥8 gr/dl (n= 125)	22 (17,6 %)	103 (82,4 %)	

Tableau 10 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8gr/dl en début de grossesse et un poids de naissance inférieur au 10ème percentile

27,9 % des nouveaux nés de mère ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl ont un poids de naissance inférieur au 10ème percentile contre 17,6 % des nouveau nés de l'autre groupe, une différence notable mais non significative avec un p ≤ 0,2.

	Prématurité (n= 62)	*A terme (n= 124))*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=61)	42 (68,9 %)	19 (31,1 %)	≤ 0,001
Hb≥ 8 gr/dl (n=125)	20 (16 %)	105 (84 %)	

Tableau 11 : corrélation entre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et une naissance prématurée

On note 68,9 % de prématurité induite et spontanée confondus dans le groupe des femmes ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse contre 16 % dans l'autre groupe avec une différence très significative et un p ≤ 0,001.

2.3Les patientes ayant leur taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse inférieur à 8 gr/dl sont-elles plus à risque de développer des complications maternelles et foetales ?

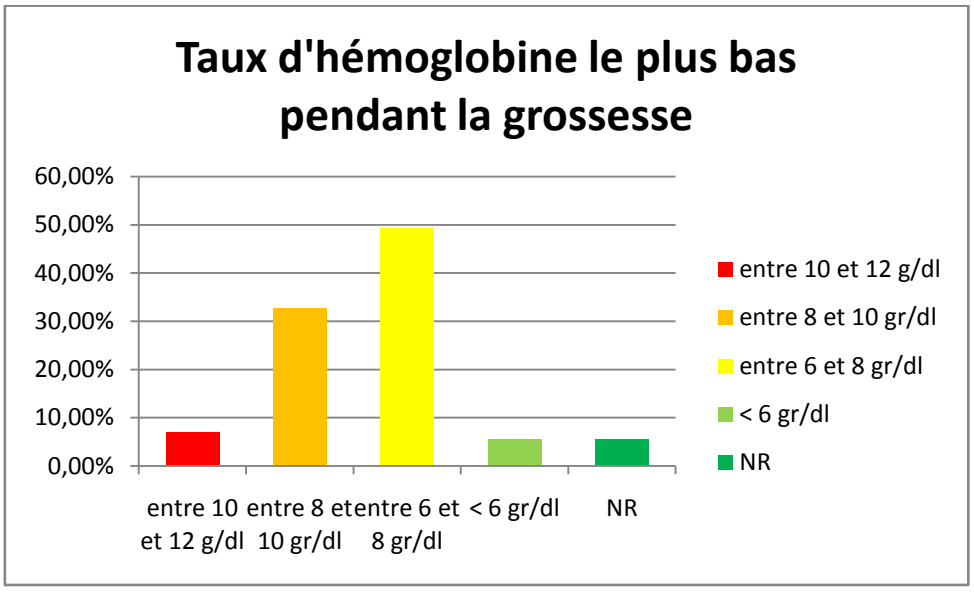


Figure 15 : taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse

Près de la moitié de la population étudiée se retrouve avec un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse entre 6 et 8 gr/dl (49,2 %), entre 8 et 10 gr/dl on retrouve environ 32,6 % des femmes, 5,5 % des femmes ont un taux d'hémoglobine le plus bas inférieur à 6 gr/dl, environ 7 % des femmes ont un taux d'hémoglobine entre 10 et 12 gr/dl, et pour enfin 5,5 % d'entre elles nous n'avions pas le renseignement.

	Prééclampsie(n=24)	*Pas de prééclampsie (n=163)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=109)	19 (17,4%)	90 (82,6%)	≤ 0.05
Hb≥8 gr/dl (n=78)	5 (6,4 %)	73 (93,6%)	

Tableau 12 : corrélation entre le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'une prééclampsie

17,4 % des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl développent une prééclampsie, contre 6,4 % des patientes qui avaient un taux supérieur à 8gr/dl.

	0-1 CVO pendant la grossesse (n= 112)	*≥ 2 CVO pendant la grossesse (n=75)*	*p*
Hb< 8 gr/dl(n=109)	57 (52,3 %)	52 (47,7 %)	≤ 0,02
Hb≥8 gr/dl (n=78)	55 (70,5%)	23 (29,5 %)	

Tableau 13 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'au moins deux crises vaso-occlusives

47,7 % des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl ont au moins 2 CVO contre 29,5 % des patientes de l'autre groupe.

	RCIU (n=38)	*Pas de RCIU (n=149)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=109)	27 (24,8%)	82 (75,2%)	≤0,08 (NS)
Hb≥8 gr/dl (n=78)	11 (14,1 %)	67 (85,9%)	

Tableau 14 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'un RCIU

24,8 % des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl ont un fœtus avec un RCIU contre 14,1 % des patientes de l'autre groupe.

	STA (n=23)	*Pas de STA (n=164)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=109)	16 (14,7 %)	93 (85,3%)	≤ 0,30 (NS)
Hb≥8 gr/dl (n=78)	7 (9%)	71 (91%)	

Tableau 15 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'un syndrome thoracique aigu

14,7 % des femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl ont eu un STA contre 9 % des patientes de l'autre groupe.

	Prématurité (n=39)	*A terme (n=148)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=109)	31 (28,4 %)	78 (71,6 %)	≤0,01
Hb≥8 gr/dl (n=78)	8 (10,3%)	70 (89,3 %)	

Tableau 16 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et la survenue d'une naissance prématurée

28,4 % des femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl ont eu un accouchement prématuré contre 10, 3 % des femmes de l'autre groupe.

	Césarienne (n=112)	*Voie basse (n=75)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=109)	72 (66%)	37 (34 %)	≤0,05
Hb≥8 gr/dl (n=78)	40 (51,3%)	38 (48,7 %)	

Tableau 17 : corrélation entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieure à 8 gr/dl et la voie d'accouchement

66 % des femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl accouchent par césarienne contre 51,3% des femmes de l'autre groupe.

	Poids de naissance< 10ème percentile (n=39)	*Poids de naissance ≥ 10 ème percentile (n=148)*	*p*
Hb< 8 gr/dl (n=109)	30 (27,5 %)	79 (72,5%)	≤ 0,01
Hb≥8 gr/dl (n=78)	9 (11,5 %)	69 (88,5%)	

Tableau 18 : corrélation entre le taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse et la naissance d'un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile

27, 5 % des femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl ont un nouveau-né dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile contre 11, 5% des femmes de l'autre groupe.

2.4Les complications liées à la drépanocytose ont-elles une répercussion sur le poids de naissance?

Dans cette population plus de 20 % des nouveau-nés sont inférieurs au 10éme percentile, nous nous sommes donc demandé si le nombre de crises douloureuses pendant la grossesse pouvaient influer sur le poids de naissance, ainsi que la présence ou non d'un syndrome thoracique aigu durant la grossesse.
Ainsi nous avions 189 patientes avec toutes les informations nécessaires :

	NN < 10ème percentile	NN > 10ème percentile	p
0-1 CVO (n=112)	18 (16,1%)	94 (83,9%)	≤ 0 ,07 (NS)
≥ 2CVO (n=77)	21 (26,9 %)	57 (73,1%)	

Tableau 19 : corrélation entre le nombre de crises vaso-occlusives pendant la grossesse et le poids de naissance

26,9 % des nouveaux nés de mère ayant fait au moins 2 crises vaso-occlusives au cours de la grossesse ont un poids de naissance inférieur au 10ème percentile contre 16, 1 % des mères n'ayant pas fait de crises vaso-occlusives ou qui n'en ont fait qu'une, la différence est notable et à la limite de la significativité avec un p ≤ 0,07.

	NN < 10ème percentile (n= 42)	*NN > 10ème percentile (n = 154)*	*P*
STA (n = 25)	3 (12 %)	22 (88 %)	≤ 0,30 (NS)
Pas de STA (n = 171)	39 (22,8 %)	132 (77,2 %)	

Tableau 20 : corrélation entre la présence d'un syndrome thoracique aigu pendant la grossesse et un poids de naissance inférieur au 10ème percentile

12 % des nouveaux nés dont la mère a présenté un syndrome thoracique aigu en cours de grossesse ont un poids de naissance inférieur au 10ème percentilecontre 22,8 % des nouveaux nés dont la mère n'a pas présenté de syndrome thoracique aigu durant la grossesse avec un p ≤ 0,3.

Troisième partie
Discussion

Principaux résultats

Notre étude montre que les femmes drépanocytaires n'ayant pas d'antécédents de crises vaso-occlusives en dehors de la grossesse, sont moins à risque de développer des crises vaso-occlusives pendant la grossesse par rapport à celles qui des antécédents de crises vaso-occlusives.

Elle montre aussi que la présence d'un syndrome thoracique aigu dans les antécédents place la patiente dans un groupe à risque accru de survenue d'un syndrome thoracique aigu pendant la grossesse, $p \leq 0,05$.

De plus un taux d'hémoglobine inférieure à 8 gr/dl en début de grossesse chez ces patientes expose à un risque plus grand de survenue d'au moins deux crises vaso-occlusives durant la grossesse, ainsi qu'à un plus grand risque de prématurité et d'accouchements par césarienne. Par contre un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse n'est pas un facteur de risque de prééclampsie et de nouveau-né dont le poids de naissance est inférieur au $10^{ème}$ percentile.

En outre il y a une tendance à la naissance d'un nouveau-né dont le poids de naissance est inférieur au $10^{ème}$ percentile lorsque la mère a au moins deux crises vaso-occlusives au cours de la grossesse, $p = 0,07$.

Enfin nous nous sommes intéressés au taux d'hémoglobine le plus bas de ces femmes durant la grossesse. Et nous avons montré que les femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas était inférieur à 8 gr/dl était plus à risque de développer une prééclampsie, au moins deux crises vaso-occlusives, de prématurité, d'accoucher par césarienne, d'avoir un enfant dont le poids de naissance est inférieur au $10^{ème}$ percentile. Elles auraient une tendance à développer des retards de croissance intra-utérin.

Forces et limites de l'étude

Tout d'abord notre étude est une étude monocentrique, le suivi des patientes au niveau obstétrical et hématologique a été effectué par la même équipe tout au long de l'étude.

L'étude comporte une population assez importante au vu de la prévalence de la pathologie étudiée, et la base de données sur laquelle s'est appuyée l'étude comporte de nombreux items.

Cependant c'est une étude rétrospective sur dossiers, s'étalant sur 17 ans avec ce que cela implique même si nous n'avons pas eu de changements d'équipe, concernant le suivi particulier de ces femmes on a observé au moins un changement de protocole transfusionnel.

En effet jusqu'en décembre 1997, toutes les patientes homozygotes S/S étaient systématiquement transfusées à partir de 20 SA et cela une fois par mois. Les patientes hétérozygotes composites n'étaient-elles, pas toutes transfusées systématiquement.

Depuis 1998 ne sont transfusées que les femmes présentant des complications lors de la grossesse (des crises vaso-occlusives, syndromes thoraciques aigus...), ou des femmes ayant de lourds antécédents médicaux (syndrome thoracique aigu, complications neurologiques, crises vaso-occlusives fréquentes…) ou obstétricaux (MFIU, RCIU sévère), et ce pour toutes les formes de syndrome drépanocytaire majeur.

A cette limite de changement de protocole nous ajoutons cependant une nuance en effet la majorité des femmes de notre étude ont été incluses après 1997, en effet celles incluses avant 1998 représentent seulement 4,5 % de l'étude.

Discussion des résultats et comparaison avec les données de la littérature

Nous allons dans un premier temps analyser nos résultats concernant l'hypothèse selon laquelle les femmes ayant de antécédents de nombreuses crises vaso-occlusives, et celles ayant déjà développé un syndrome thoracique aigu, sont plus à risque de développer ces complications pendant la grossesse.

Dans notre étude 41,9 % des patientes qui font au moins deux crises vaso-occlusives pendant la grossesse ont de nombreux antécédents de crises vaso-

occlusives en dehors de celle-ci ; 51,3 % de ces femmes font peu de crises en dehors de la grossesse, et seulement 6,8 % n'ont pas d'antécédents de crises vaso-occlusives, (voir tableau 1).

Nous avons pu observer que dans le groupe des femmes n'ayant pas d'antécédents de crises vaso-occlusives elles sont plus de 15 % à avoir au moins deux crises vaso-occlusives.

Même si les patientes n'ayant pas d'antécédents de crises vaso-occlusives développent moins de crises pendant la grossesse que les autres, elles sont tout de même nombreuses à en développer.

Nos résultats rejoignent les données de la littérature [37] à savoir que c'est l'état de grossesse qui augmente la fréquence de survenue des complications, même les patientes habituellement asymptomatique pour certaines complications peuvent être amenées à les exprimer pendant la grossesse mais avec une fréquence moindre que les autres.

En effet la grossesse est un facteur de métabolisme basal augmenté, de fatigue, d'anémie, et c'est la conjonction de tous ces changements physiologiques qui vont favoriser l'apparition de crises vaso-occlusives.

Le génotype drépanocytaire est un facteur important dans la survenue des crises vaso-occlusives en effet 51,1 % des patientes de génotype S/S font au moins deux crises vaso-occlusives, contre 23,2 % des patientes de génotype S/C et 14, 3% des patientes de génotype S/β-thalassémie (tableau 2).

De même nous avons mis en évidence qu'un antécédent de syndrome thoracique aigu était un facteur de risque de survenue d'un syndrome thoracique aigu pendant la grossesse (tableau 3).

Cet antécédent doit être connu par l'équipe qui prend en charge la patiente, et être dépisté à la moindre douleur thoracique, l'aggravation d'un syndrome thoracique aigu peut-être rapide et mettre en jeu le pronostic vital, en effet dans 5 % des cas le syndrome thoracique aigu est mortel.

L'une de nos hypothèses était que l'apparition d'au moins deux crises vaso-occlusives au cours de la grossesse, ou la présence d'un syndrome thoracique aigu en cours de grossesse influait sur le poids de naissance.

26,9 % des patientes ayant au moins deux CVO ont un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile contre 16,1 % des patientes n'ayant pas

eu de CVO ou qu'une seule, nous avons un **p** qui est proche de la significativité (**p ≤ 0,07)** (tableau 18).

Les femmes ayant au moins deux CVO auraient à être plus à risque d'avoir un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile.

Dans la littérature on retrouve une étude publiée par Serjeant et al. en 2004 qui montre lui aussi une tendance à la limite de la significativité entre le nombre de crises vaso-occlusives et la survenue d'un petit poids de naissance (poids de naissance inférieur à 2500gr) [28].

Nous avons 189 grossesses qui ont été incluses dans cette hypothèse, et dans l'étude de Serjeant le nombre de grossesse était de 94 ; notre travail comme celui de Serjeant a peut-être été limité par la puissance des effectifs inclus, peut-être qu'une relation statistiquement significative pourrait être mis en évidence avec une population plus grande.

Concernant le syndrome thoracique aigu, 12 % des patientes qui avaient eu un syndrome thoracique aigu ont un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile contre 22, 8 % pour les patientes qui n'ont pas eu de syndrome thoracique aigu au cours de leur grossesse (tableau 19).

Il n'y a pas de lien entre la survenue d'un STA en cours de grossesse et un poids de naissance inférieur au 10ème percentile (p ≤ 0,3), nos données rejoignent celles de la littérature [28].

Cette population est plus à risque de complications maternelles et néonatales, nous nous sommes intéressés à six d'entre elles pour la discussion, la prééclampsie, la crise vaso-occlusive, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin, la césarienne et l'hypotrophie.

Et nous nous sommes demandé si un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8gr/dl était corrélé à la survenue de ces complications, et de même si le taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse était inférieur à 8 gr/dl.

<u>La prééclampsie</u>

En premier lieu nous avons comparé le taux d'hémoglobine en début de grossesse avec la survenue d'une prééclampsie, ainsi 19,7 % des femmes du premier groupe développeront une prééclampsie contre 9,6 % de l'autre groupe, mais la différence n'est pas significative **(p≤ 0,1)** (tableau 4).

On constate qu'il y a 12 % de patientes qui développent une prééclampsie dans notre série, ce qui rejoint les données de littérature. En effet ces femmes sont plus à risque de développer cette pathologie

Même si les taux divergent d'une étude à l'autre entre 13 et 30 %selon les auteurs [29, 31, 34], ils restent bien élevés que dans la population générale qui sont de 1 à 3 % pour les nullipares, et entre 0,5% et 1,5 % pour les multipares dans la population générale en France [38].

Il faut tout de même souligner que l'étude de Serjeant en 2004 ne retrouverait pas de différence dans le risque de développer une prééclampsie entre un groupe contrôle (A/A) composé de 68 sujets avec 157 grossesses et le groupe de sujets drépanocytaires homozygotes composé de 52 femmes avec 94 grossesses [28].

Malheureusement nous n'avons pas retrouvé d'articles mettant en lien le taux d'hémoglobine en début de grossesse et la survenue de prééclampsie chez ces patientes.

Nous nous sommes intéressé ensuite au taux d'hémoglobine le plus bas de ces patientes pendant la grossesse. Comme précédemment nous avons séparé la population en deux groupes, le premier qui avait un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl, le second avec un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 gr/dl, et nous avons comparé ces deux groupes en fonction de la survenue ou non de prééclampsie.

Ainsi 17,4 % des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse était inférieur à 8gr/dl développent une prééclampsie contre 6,4 % des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas de la grossesse était supérieur ou égal à 8 gr/dl avec une différence significative, $p < 0,05$, (tableau 11).

Cependant nous avons voulu vérifier si les taux d'hémoglobine inférieurs à 8 gr/dl n'étaient pas concomitants des pathologies mais la précédant, donc prédictifs voire à l'origine de la prééclampsie.

Nous avons pu retrouver dans 50 dossiers l'âge gestationnel auquel a été prélevé ce taux d'hémoglobine. Nous avons une moyenne de 29 SA et 6 jours pour les patientes dont nous avons relevé l'âge gestationnel, et un délai moyen de 58 jours entre le taux d'hémoglobine le plus bas et l'accouchement, soit presque deux mois, avec une médiane de 52 jours, toutes patientes confondus (celles qui font des complications et celles qui n'en font pas).

Nous expliquons cette différence de résultat entre le taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse et la survenue de prééclampsie, et le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8gr/dl et l'absence de sur risque de prééclampsie ; par le fait que dans le premier cas l'anémie a dû être corrigée par une prise en charge transfusionnelle, alors que dans le second cas ce serait plutôt une anémie qui s'est installée progressivement durant la grossesse.

L'explication physiopathologique la plus probable de l'implication de l'anémie sévère dans la prééclampsie, est que l'anémie serait à l'origine d'une hypoxie tissulaire placentaire, dont on sait qu'elle peut faire le lit de la prééclampsie.

De plus nous avions des anémies beaucoup plus sévères dans ce groupe par rapport au premier taux d'hémoglobine en début de grossesse. Nous en tirons l'observation que plus l'anémie est profonde plus la fréquence de survenue des complications est importante.

La crise vaso-occlusive

Comme pour la prééclampsie nous nous sommes demandés s'il existait un lien entre le taux d'hémoglobine en début de grossesse et la survenue de crises vaso-occlusives.

Nous constatons que les femmes faisant partie du groupe dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse sont plus à risque de développer au moins 2 CVO au cours de la grossesse avec une différence significative entre les deux groupes (**$p \leq 0,01$**). Elles sont 55,7% à faire au moins 2 CVO dans le premier groupe contre 32 % dans le deuxième groupe, tout en gardant à l'esprit que nous avons une surreprésentation des femmes de génotypes S/S dans le premier groupe (tableau 5).

Concernant la survenue de la crise vaso-occlusive en fonction du taux d'hémoglobine en début de grossesse nous constatons un lien avec une différence significative entre les deux groupes, le fait d'avoir un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse est un facteur de risque de survenue d'au moins 2 crises vaso-occlusives au cours de la grossesse.

Ensuite nous avons retrouvé un lien entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl avec la survenue d'au moins deux crises vaso-occlusives, 47,7% des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8gr/ dl vont développer au moins deux crises vaso-occlusives contre 29,5 % des patientes ayant un taux d'hémoglobine le plus

bas supérieur ou égal à 8gr/dl, avec une différence significative entre les deux groupes (tableau 12).

Le retard de croissance intra-utérin

Nous ne retrouvons pas de lien entre un retard de croissance intra-utérin et un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl (tableau 8).

Par contre lorsqu'on regarde le groupe de femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8 gr/dl on remarque une tendance chez ces femmes à être plus à risque de fœtus atteint de retard de croissance intra-utérin, en effet 24,8 % de ces femmes ont un retard de croissance intra-utérin contre 14,1% des femmes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est supérieure à 8 gr/ dl, mais la différence n'est pas significative (tableau 13).

La prématurité

Nous allons dans un premier temps analyser nos résultats concernant la survenue de complications pendant la grossesse en rapport avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse. Et ainsi les mettre en parallèle avec les résultats concernant la survenue de complications en corrélation avec un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl.

La deuxième de nos hypothèses concernant la morbidité néonatale est que la prématurité était associée à un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse. On observe que 68,9 % des femmes dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 gr /dl vont accoucher prématurément contre 16 % dans l'autre groupe avec une différence significative (tableau 10).

En effet, un taux d'hémoglobine bas en début de grossesse est très fortement associé à un risque élevé de prématurité.

Nous soulignerons le fait que dans notre série on a un taux important de prématurité induite qui est de l'ordre de 18 %, ce qui rejoint ce que nous disions précédemment un taux d'hémoglobine en début de grossesse inférieur à 8 gr/dl entraînant plus de complications pour la mère engendre un nombre plus important de déclenchements et de césariennes avant travail, et donc de prématurité induite.

Nous n'avons pas retrouvé d'articles mettant en relation le taux d'hémoglobine basal chez ces femmes et la survenue d'une naissance prématurée, mais le taux de

prématurité globale très élevé dans notre série est de 33,33 %, ce qui rejoint les données de la littérature dans laquelle il est décrit un nombre plus important d'accouchements prématurés chez les femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur pouvant aller à un taux rapporté de 9 % à 50 % selon les études [30, 31, 32, 33].

Dans la population générale ce taux est de 6,3 % [44].

Les résultats de notre étude peuvent notamment être discutés dans le sens où ces deux complications à savoir la prématurité et l'hypotrophie sont fortement corrélées dans la population générale à un bas niveau socio-économique, or notre population est majoritairement issue de l'immigration, des DOM-TOM, et ces populations sont souvent surreprésentées dans les classes défavorisées de la société.

Mais nous n'avons pas pu relever les professions de nos patientes.

De même nous observons un lien entre les patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieure à 8gr/dl et la survenue d'une naissance prématurée, en effet 28,4 % des patientes dont le taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse est inférieur à 8gr/dl vont accoucher prématurément contre 10, 3% pour l'autre groupe, avec une différence significative (tableau 15).

<u>La voie d'accouchement</u>

Dans le groupe des patientes ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl lors de la première consultation, elles sont 70,5 % à accoucher par césarienne contre 54,4 % dans le deuxième groupe avec une différence significative, $p < 0,05$ (tableau 7).

Un des résultats qui nous a marqué est celui concernant le taux très important de césariennes dans la population globale de notre étude même si la proportion était plus importante dans le groupe des femmes avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl avec une différence significative.

Nous n'avons pas retrouvé d'articles montrant une relation entre le taux d'hémoglobine en début de grossesse et la voie d'accouchement, mais nos résultats démontrent que celles qui ont un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse font plus de complications que les autres, ce qui pourrait expliquer que les femmes de ce groupe ait un taux de césariennes plus important.

Mais nous pouvons conclure de nos résultats qu'il y a un taux important de césariennes chez ces femmes en comparaison avec la population générale et nos

résultats rejoignent ceux de la littérature, nous avons 60 % d'accouchements par césarienne au total, dans la littérature ce taux varie de 43 % à 48 % [40,41].
Alors que dans la population générale ce taux est de 21 % [44].
Nous avons tenté d'expliquer ce taux aussi important de césarienne dans notre série, en se penchant sur les chiffres du mode d'entrée en travail, on constate qu'il y a tout d'abord 32,5 % de déclenchements chez les patientes de notre étude alors qu'il est de 22,7 % dans la population générale [44] , de plus on a un nombre important de césariennes avant travail d'environ 37 % alors qu'elles ne sont que 10,9 % dans la population générale [44].
Le déclenchement du travail en soi est un facteur de risque d'un accouchement par césarienne, du fait des échecs de déclenchement et des anomalies du rythme cardiaque qu'elle peut induire par le biais des produits utilisés.
De plus la grossesse n'améliore en rien la maladie drépanocytaire, au contraire toutes les études le démontrent la grossesse entraîne fréquemment une décompensation de la pathologie, notamment des complications aigues qui peuvent justifier un nombre important de césariennes.
On peut comprendre que du fait des complications qui peuvent survenir à n'importe quel moment mais d'autant plus au troisième trimestre, l'équipe médicale est beaucoup plus tentée par l'interruption de la grossesse par le biais du déclenchement.

Il existe aussi un lien entre un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl et un accouchement par césarienne (tableau 16).

<u>L'hypotrophie</u>

Nous avions regardé si un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr /dl en début de grossesse chez ces femmes entraînait un nombre plus important d'enfants dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile, même si en terme de pourcentage nous observons une proportion plus importante d'enfants dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile dans le premier groupe par rapport au deuxième la différence n'est pas significative dans le premier groupe (tableau 9).
Nos résultats rejoignent les données de la littérature, même si nous n'avons pas utilisé la même définition, en effet l'hypotrophie dans notre étude est définie comme un poids de naissance inférieur au 10ème percentile par rapport à l'âge gestationnel, alors que dans les articles suivants ils utilisent la notion de petit poids de naissance soit inférieure à 2500gr quelque soit le terme, et ensuite cela est ajusté avec l'âge gestationnel.

Une étude cas/témoins faite sur 126 grossesses de femmes drépanocytaires homozygotes sur une période de 11ans ne retrouvait pas de lien significatif entre le taux d'hémoglobine basale de la mère et la survenue d'un nouveau-né dont le poids de naissance est inférieur à 2500 gr [42].

Alors que dans la population générale un taux basal d'hémoglobine bas est fortement corrélé à un risque plus grand de petit poids de naissance (inférieur à 2500 gr) [43].

L'anémie n'aurait donc pas la même signification pour une femme atteinte de syndrome drépanocytaire majeur que pour une femme issue de la population générale.

On constate un pourcentage de nouveaux nés inférieur au 10^{éme} percentile largement supérieur à la population générale, elle est de 21 % dans notre série.

Lorsque nous nous intéressons au taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse et la survenue d'un enfant dont le poids de naissance est inférieur au 10ème percentile ; nous constatons que 27,5 % des nouveau-nés dont la mère avait un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse inférieur à 8 gr/dl ont un poids de naissance inférieur au 10ème percentile contre 11,5 % des nouveau-nés dont la mère avait un taux d'hémoglobine le plus bas pendant la grossesse supérieur ou égal à 8 gr/ dl , avec une différence significative, $p \leq 0,01$ (tableau 17).

Nous expliquons cette différence par rapport au taux d'hémoglobine du début de grossesse par le fait que très probablement les femmes qui avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse, ont vu leur anémie corriger par une prise en charge transfusionnelle précoce.

Là encore l'hypoxie placentaire induite par l'anémie est peut-être à l'origine d'hypotrophie d'origine vasculaire.

Nous faisons l'hypothèse que si un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl en début de grossesse n'est pas prédictif d'une hypotrophie à venir c'est probablement acr les femmes ont bénéficié d'une correction précoce de ces anémies précoces par une prise en charge transfusionnelle précoce.

La mise en évidence de ces facteurs de risques (prédictifs ?) pourrait nous permettre d'envisager une prévention et une information adaptée tout au long de la grossesse.

La place de la transfusion

La différence majeure de la prise en charge de la femme enceinte atteinte de syndrome drépanocytaire majeur entre les équipes médicales et les centres spécialisés repose sur la place de la transfusion.

En effet certains sont partisans de la transfusion systématique pendant la grossesse afin de prévenir les éventuelles complications drépanocytaires pendant la grossesse, à cela plusieurs auteurs mettent en avant les risques viraux liés à la transfusion dans les pays en voie de développement.

Mais aussi les risques d'allo-immunisation, car les patientes dans les pays développés, ont comme problème majeur que les groupes de populations dont elles sont issues donnent peu leur sang. Donc le sang qu'elles reçoivent peut-être discrètement différent en terme de sous-groupes globulaires, aboutissant à une allo-immunisation rendant progressivement ces patientes impossible à transfuser.

D'autres équipes comme celle de Khoshi [37] ne transfusent systématiquement les patientes que si celles-ci présentent des antécédents lourds : des antécédents neurologiques, antécédents obstétricaux, un syndrome thoracique aigu en cours de grossesse, des complications en cours de grossesse, une anémie très sévère.

La politique de transfusion de la maternité est un intermédiaire entre ces deux extrêmes, les femmes sont transfusées quand elles ont un antécédent de syndrome thoracique aigu, de syndrome neurologique, de complications obstétricales, et ou de pathologies en cours de grossesses, et les patientes transfusées au long cours. Les patientes sont systématiquement transfusées à l'accouchement sauf celles n'ayant jamais eu de crises vaso-occlusives en 5 ans ou n'ayant jamais été transfusées.

La transfusion ou l'échange transfusionnel dépendait du taux d'hémoglobine total afin qu'il ne dépasse jamais 10,5 gr/dl.

La question de la transfusion se posait pour les patientes n'ayant pas d'antécédents de complications, lorsqu'elles avaient une anémie sévère inférieure à 6,5 gr/dl. [37].

Notre étude semble nous pousser à relever le taux d'hémoglobine acceptable à supérieure ou égal à 8 gr/dl.

Notre travail met en évidence, la prévention de la politique transfusionnel, cependant la prise en charge préventive ne s'arrête pas à la transfusion, nous allons maintenant faire un rappel sur la prise en charge pendant la grossesse.

Prévention des complications chez ces patientes et rôle de la sage-femme

3.1la consultation pré-conceptionelle

Du fait de la physiopathologie de certaines complications telle que la CVO, une prise en charge adaptée incluant une grande part de prévention doit être mise en place.
La prévention devrait commencer pour qu'elle soit optimale avant la grossesse, dans le cadre d'une consultation pré-conceptionelle, sur le même modèle que les femmes atteintes de diabète type 1. Elle a pour but d'informer, de rassurer et de prévenir ces patientes.
En effet la drépanocytose est une maladie chronique ayant une atteinte sur le long terme sur de nombreux organes comme les reins, le cœur, le cerveau… Différentes fonctions de l'organisme vont être explorées au cours de cette consultation, afin de mesurer l'impact d'une éventuelle grossesse sur des lésions préexistantes, et surtout de programmer la grossesse en fonction des résultats. Et ainsi d'établir un calendrier de la prise en charge au cours de celles-ci, notamment l'établissement d'un calendrier transfusionnel si celle-ci s'avère nécessaire.
Le bilan à prescrire au cours de cette consultation doit comprendre :

- Une échographie cardiaque,
- Un examen ophtalmologique,
- Un groupe sanguin avec phénotype étendu et recherche d'agglutinines irrégulières,
- Une numération formule sanguine ainsi qu'une ferritinémie,
- Un dosage de la créatininémie, de l'uricémie, des transaminases plasmatiques ainsi qu'une albuminurie des 24 heures,
- Un ECBU et un prélèvement vaginal
- Les sérologies du VIH, des hépatites B et C, et la sérologie HTLV 1 et 2 pour les femmes ayant déjà été transfusées. (14)
- Vaccination hépatite B

Cette consultation est aussi l'occasion pour les femmes qui sont sous hydroxyurée d'arrêter leur traitement et de mettre en place s'il le faut un programme d'échanges transfusionnels sur une durée courte (celle de la grossesse).

Elle permet aussi d'informer le couple sur les risques liés à la grossesse pour la patiente et le fœtus mais aussi sur le risque de transmission autosomique récessive de la maladie, l'électrophorèse du conjoint sera alors prescrite si le statut de celui-ci n'est pas connu.

Le point sera fait aussi sur le taux basal d'hémoglobine de la patiente, et au vu de nos résultats si le taux d'hémoglobine est inférieure à 8gr/dl même si l'anémie est bien tolérée (en effet l'anémie est mieux tolérée chez ces patientes car elle est chronique par rapport à une patiente non drépanocytaire), il serait préférable s'il n'a pas déjà été instauré de mettre en place un traitement par acide folique. Afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8 gr/dl il pourra lui être proposé des transfusions.

Cette consultation a aussi pour but de rappeler à la patiente d'éviter les facteurs pouvant déclencher des crises vaso-occlusives tel que le facteur stress, le froid, l'hypoxie, la déshydratation, une activité physique intense et prolongée, etc…

Elle permet d'aborder avec elle l'intérêt de ne pas laisser une douleur s'installer au risque d'être confrontée à une crise vaso-occlusive intense ne cédant pas aux antalgiques et nécessitant une hospitalisation.

Et bien sûr il faudra leur signaler que les AINS ne sont pas à prendre pendant la grossesse (sauf ponctuellement au deuxième trimestre et sur prescription médicale), mais que d'autres antalgiques pourront leur être proposés.

Surtout pour celles qui ne sont pas ou très peu symptomatique car n'ayant jamais eu ou alors très peu de crise vaso-occlusive, elles ne sont pas habitués à tenir compte de tous ces facteurs, or la grossesse est une situation à haut risque de décompensation de la pathologie et ce pour tous les génotypes drépanocytaires.

Peu de femmes bénéficient d'une consultation pré-conceptionelle, la nécessité de cette consultation devrait être abordée à l'adolescence dans les centres de références et bien entendu par leur médecin traitant, et/ou leur gynécologue en ville lors de la prescription de leur première contraception.

3.2La grossesse

La prise en charge de la grossesse des femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur, dépend du centre qui les accueille et de la sévérité de leur maladie.

Néanmoins on retrouve des points communs, tout d'abord s'il n'y a pas eu de consultation pré-conceptionelle, un bilan complet doit être réalisé au plus tôt pour évaluer l'impact de la drépanocytose sur l'organisme maternel.

La prise en charges est multidisciplinaire, dans une structure adaptée avec la présence d'une réanimation et avec une équipe médicale ayant des connaissances solides sur la maladie, elle concerne hématologiste, obstétricien, interniste, réanimateur-anesthésiste et sage-femme.

La surveillance clinique sera assurée par des consultations tous les 15 jours en alternance avec un obstétricien et un hématologiste, ces patientes sont assez facilement hospitalisées pour une prise en charge précoce des éventuelles complications et surtout des crises douloureuses.

Au premier trimestre, de nombreuses femmes sont sujettes aux vomissements gravidiques ce symptôme doit être pris au sérieux chez toutes nos patientes mais d'autant plus chez les femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur.

En effet les vomissements gravidiques peuvent entraîner une déshydratation cellulaire par un déséquilibre ionique, entraînant donc une déshydratation des globules rouges ce qui a pour conséquence une augmentation de la concentration d'hémoglobine et plus particulièrement de l'hémoglobine S qui va se polymériser et ainsi déclencher potentiellement une crise vaso-occlusif.

Tout au long de la grossesse, elles bénéficient d'une surveillance para clinique particulière, dépistage des infections urinaires par un ECBU mensuel sera effectué, et prélèvement vaginal trimestriel.

Du fait d'une fréquence particulièrement élevée de prééclampsie et de d'hypotrophie dans cette population, il nous paraît indispensable de réaliser un bilan biologique en début de grossesse qui comporte une NFS, un bilan hépatique, l'uricémie, et l'albuminurie, ce bilan sera mensuel,.

A cela s'ajoute la surveillance de la croissance fœtale qui sera effectuée par une échographie biométrique mensuelle dès 22 SA, les dopplers utérins seront évalués à 22 SA.

la fin de la grossesse étant plus à risque de mort fœtale in utéro, on pourrait passer à une surveillance hebdomadaire à partir de 37 SA, la pratique d'un déclenchement à 39 SA si les conditions locales sont favorables peut se discuter. En effet si la patiente n'a pas eu de complications pendant sa grossesse, on pourrait se poser la question de la considérer jusqu'à la mise en route de son travail comme une patiente , et une fois admise en salle de naissance instaurer une prise en charge spécifique. Mais la question se pose peu, en effet dans notre étude le terme moyen de naissance est de 37 SA.

.

Le traitement préventif pendant la grossesse est quasiment le même qu'en dehors de celle-ci, le repos sera préconisé, les arrêts de travail seront donc précoces.
Les bactériuries asymptomatiques seront traitées pour éviter le développement d'une infection qui sera potentiellement déclencheur de complications plus grave.
Un traitement par acide folique sera instauré, et ce idéalement avant la grossesse, associée à cette prescription des conseils concernant l'hydratation. En effet l'acide folique est utile chez ces femmes à la dose de 5-10 mg par jour, car il y a une consommation importante de vitamine B9 en raison de leur anémie hémolytique régénérative.

Le traitement symptomatique va s'appuyer sur le repos et les antalgiques, tout d'abord c'est le paracétamol qui est prescrit par voie orale puis en intraveineux en cas d'échec ; en cas de douleurs intenses on doit avoir recours à la morphine en titration puis en continu, à savoir que l'auto administration de la morphine est plus efficace que la voie continue intraveineuse[36].
Les traitements associés seront le réchauffement, l'hydratation et l'oxygénation.
Si la crise vaso-occlusive est sévère la prise en charge de la patiente doit se faire en unité de soins intensifs ou en service de réanimation.

Par ailleurs il y a une liste de médicaments contre-indiqués chez ces femmes pendant la grossesse ce sont :

- Les utérotoniques
- Les diurétiques
- Les hyperglycémiants

- Les β-mimétiques
- Les solutés hypertoniques
- Les transfusions de sang complet et froid [45].

3.3L'accouchement

La période de l'accouchement est à haut risque de décompensation de la pathologie, car elle comprend de nombreuses situations à risque, il y a d'abord la fatigue maternelle (insomnie, durée du travail, les efforts expulsifs…), la douleur, le jeûne qui entraîne un état de déshydratation, l'état d'acidose métabolique lié au travail musculaire utérin et à l'alcalose respiratoire (hyperventilation), un risque élevé d'infections, et de césarienne en urgence [14].
Tous ces facteurs peuvent conduire à une crise vaso-occlusive voire à un syndrome thoracique aigu et donc susceptible d'engager le pronostic vital maternel.
L'analgésie péridurale est hautement recommandée, elle permet de diminuer la douleur et la fatigue de l'accouchement et réduit ainsi le risque de survenue de crise vaso-occlusive, il devra aussi être mis en place un réchauffement systématique, une oxygénation suffisante, une hydratation par apports hydro-électrolytiques.
A noter que certaines équipes transfusent quasi-systématiquement à l'accouchement.
Afin de décider des modalités d'accouchement, on doit connaître l'état oculaire, en effet on contre-indiquera les efforts expulsifs s'il existe une rétinopathie avec risque hémorragique secondaire s'il n'y a pas eu de traitement par laser.

Aux urgences et en salle de travail le rôle de la sage-femme est primordial, elle doit connaître les différents gestes permettant de prévenir la douleur voire de la soulager.
Aux urgences celle-ci aidera la patiente à différencier la douleur de la crise vaso-occlusive de celle liée à la contraction utérine.
C'est la sage-femme qui appellera le médecin anesthésiste afin que celui –ci pose l'indication de l'analgésie péridurale.

La présence de la sage-femme est indispensable, car on sait qu'en salle de travail le fait d'être entourée est un facteur bénéfique diminuant le stress et la perception de la douleur, facteurs qui sont des déclencheurs de crises chez les patientes drépanocytaires.
En perpartum le travail de la sage-femme est aussi de diagnostiquer une situation nécessitant une césarienne en urgence.

3.4Le post-partum

Le post-partum est aussi une période à haut risque nécessitant une surveillance étroite au moins les premières 48 heures de préférence en unité de soins intensifs (USI), avec l'instauration d'une surveillance clinique et biologique.
Dans le post-partum le décès maternel peut-être brutal et inexpliqué, on ne doit donc pas oublier la prévention habituelle contre la falciformation, avec une température adéquate de la chambre, une hydratation et un contrôle de la douleur.

La moindre douleur thoracique devra faire évoquer un syndrome thoracique aigu ou une pneumopathie et faire pratiquer une radiographie pulmonaire.
Concernant les femmes qui ont une césarienne, compte tenu du risque élevé d'accidents thromboemboliques elles devront bénéficier d'un lever précoce, et d'une administration quotidienne d'héparine de bas poids moléculaire, ainsi que le port de bas de contention.
Afin de prévenir le syndrome thoracique aigu elles devront pratiquer aussi une kinésithérapie respiratoire.

Cette prise en charge dans le post-partum comporte également le dépistage néonatal du nouveau-né à J3.
Dans les 15 jours suivant la sortie de la maternité les patientes doivent avoir une consultation avec leur hématologue, pour continuer la surveillance de la drépanocytose.

3.5La contraception

La contraception, l'utilisation des micro-progestatifs répond aux mêmes indications et contre-indications que les autres patientes. A distance les œstroprogestatifs ou les dispositifs intra-utérins peuvent être proposés à ces patientes qui ont intérêt à limiter le nombre de leur grossesse.

Selon les recommandations de l'HAS de janvier 2010, toutes les contraceptions peuvent être proposées en respectant leurs contre-indications habituelles, le dispositif intra-utérin n'est pas contre-indiqué mais nécessite une vigilance accrue par rapport au risque infectieux (augmenté chez ces patientes) et aux ménorragies [48].

Conclusion

Le syndrome drépanocytaire majeur est une pathologie grave entraînant une mortalité et une morbidité importante chez les sujets atteints.

Ainsi la femme drépanocytaire nécessite une prise en charge précoce et multidisciplinaire, avec une vigilance et une surveillance accrue pendant toute la grossesse, mais aussi lors de l'accouchement et le post-partum.

L'étude montre que le taux d'hémoglobine chez ces femmes est un des paramètres important de la surveillance pendant la grossesse, en effet un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl est corrélé à plus de complications.

La prise en charge de ces patientes doit être avant tout préventive en tenant compte des antécédents, des taux d'hémoglobine pendant la grossesse, du mode de vie de la patiente (règles hygiéno-diététiques).

La surmortalité de ces patientes est un défi majeur pour les équipes obstétricales. La grande majorité des femmes drépanocytaires vivent à l'heure actuelle dans des pays en développement. Alors que l'objectif 5 du millénaire pour le développement défini par les Nations Unies prévoit une réduction de 75% de la mortalité maternelle en 2015, il parait primordial d'améliorer la prise en charge de ces patientes pour réduire ce fléau.

Bibliographie

[1] LIONNET, F., STANKOVIC, K., GIROT, R. Drépanocytose de l'adulte. *EMC hématologie*, 2009, Hématologie, 13-006-D-16.

[2] HAS, *Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent*. Saint-Denis, septembre 2005

[3] WAJCMAN, H.*Hémoglobines : structures et fonctions*, 2005, Hématologie, 13-000-R-60

[4] PLAYS, A. *Syndrome drépanocytaire majeur et grossesse*. Mémoire pour le diplôme d'Etat de sage-femme, Université de Nantes, 2008, 88 p10.

[5] LABIE, D., ELTON, J.,Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC*, 2005, 13-000-S-10

[6] DE MONTALEMBERT, M. Syndromes thalassémiques. *EMC Hématologie*, 2008, 13-006-D-17.

[7] BARDAKJIAN, J., WAJCMAN, H.,Epidémiologie de la drépanocytose. *La revue du praticien*, 2004, volume 54, 1531-1533

[8] MODELL, B., DARLISON, M.Epidémiologie mondiale des troubles de l'hémoglobine et indicateurs de services dérivés. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, juin 2008, volume 86 417-496.

[9] REES, D., WILLIAMS, T., GLADWIN, M.Sickle-celldisease. *The Lancet*, 2010, volume 376, 2018-2031.

.[10]JANKY, E., ETIENNE-JULAN, M., KHADEL, P.-H., LEBORGNE-SAMUEL, Y., MELKI, E.Drépanocytose et grossesse. In : Extraits des mises à jour en gynécologie et obstétrique, *trentièmes journées nationales*, *Paris*, *2006*. Paris : Collège national des gynécologues et obstétriciens de Français, 29/11/2006, Tome XXX, 29-38.

[11] FERSTER, A., KENTOS, A., BRADSTREET, C., VERTONGEN, F., GULBIS, B. Drépanocytose : diagnostic et paramètres biologiques. *FMC*, 2005, Volume 18, 228-229.

[12] GALACTEROS, F., Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. *La revue du praticien*, 2004, Volume 54, 1534-1542.

[13] LABIE, D., Quelle stratégie d'abord des hémoglobinopathies en 2002 ?*Hématologie*, Octobre 2002, Volume 8, Numéro 5.

[14] LABIE, D., ELION, J., Génétique et physiopathologie de la drépanocytose. In: GIROT, R., *La drépanocytose*. Paris: John LibbeyEurotext, 2003, 321, p.1-39

[15] BALEDENT, F., Diagnostic biologique de la drépanocytose (consulté le 12 /12/2012)
http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10905.html

[16]KARK, J., POSEY, M., SCHUMACHER, H., RUEHLE, C., Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *The New england journal of medecine*, 1987, Volume 317, p. 781-787

[17] HARLAND, A., KEY, N., BENSON, J., Lally, C. Sickle cell trait and the risk of veinous thromboembolism among blacks. *Blood*, Août 2007, Volume 110 n°3 p.908-912

[18] GIROT, R., DE MONTALEMBERT, M.Drépanocytose chez l'enfant. *EMC Pédiatrie*, 2006, 4-080-A-20

[19] WIERENGA, K., HAMBLETON, I., LEWIS, N. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic based population study. *The Lancet*, Mars 2001, Volume 357, n° 9257, p.680-683.

[21] GUASCH, A., NAVARRETE J., KALEED, N., and ZAYAS, C. Glomerular involvment in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *Journal of the American society of nephrology*, 2006, Volume 17, n°8, p.2228-2235

[22]GERRY, J., BULKLEY, B., HUTCHINS, G. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *The American journal of cardiology*, 1978, Volume 42, n°2,p. 211-216

[23] GLADWIN, M., etal. Pulmonary hypertension as risk factor for death in patients with sickle cell disease. *The New England Journal of medecine*, 2004, Volume 350, p.886-895

[24]KODURI, P., AGBEMADZO, B., and NATHAN, S. Hemoglobin S-C disease revisited: Clinical study of 106 adults. *American journal of hematology*, 2001, Volume 68, n°4, p. 298-300

[25] PLATT,O., THORINGTON, B., et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors *The New England journal of medecine*, 1991, Volume 325, p. 11-16.

[26] SERJEANT, G., et al. Comparison of sickle cell beta0-thalassemia with homozygous sickle cell disease. *British journal of haematology*, 1979, Volume 41, n°1, p.83-93

[27] VEILLE, JC., HANSON, R .. Left ventricular systolic and diastolic function in pregnant patients with sickle cell disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994, Volume 170, p. 107-110

[28] SERJEANT, GR., et al. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *The American college of obstetricians and gynecologists*, 2004, Volume 103, n°6, p.1278-1285.

[29] STEFANESCU, D. *Drépanocytose et grossesse*. Thèse de doctorat, Université René-Descartes (Paris V), 2001.

[30] BARFIELD, W., et al. Sickle cell disease and pregnancy outcomes(women of African descent). *American journal of preventive medicine*, 2010, Volume 38, p. 542-549

[31] SEOUD, M., CANTWELL, C., NOBLES, G., LEVY D.Outcome of pregnancy complicated by sickle cell and sickle-C hemoglobinopathies. *American journal of perinatology*, 1994, Volume 11, n° 3, p. 187-191

[32]BROWN, A., SLEEPER, L., PEGELOW, C., MILLER, ST., GILL, F., WACLAWIW, M. The influence of infant and maternal sickle cell disease on birth outcome and neonatal course. *Arch PediatrAdolesc Med*, 1994, Volume 148, p.1156-1162

[33] KOSHY, M., SHISUM, D., BURD, L., ORLINA, A., HOW, H. Management of sickle cell anemia and pregnancy. *Journal of clinical Apheresis*, 1991, Volume 4, p.230-233

[34]PERRY, KJ., MORRISON, J. The diagnosis and management of hemoglobinopathies during pregnancy. *Seminars in perinatology*, 1990, Volume 14, N°2, p. 90-102

[35]CHARACHE, S., NIEBYL, J. Pregnancy and sickle cell disease. *Clinical haematology*, 1985, Volume 14, p. 729-746

[36] VAN BEERS, E., VAN TUJIN, C., et al. Patient-controlled analgesia versus continuous infusion of morphine during vaso-occlusive crisis in sickle cell disease, a randomize controlled trial. *American journal of Hematology*, 2007, Volume 82, n°11, p. 955-960

[37] KOSHY, M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood review*, 1995, Volume 9, p. 157-164

{38] GOFFINET, F.,Epidémiologie. In : POTTECHER, T., LUTON, D.,*Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie*. Paris : Elsevier Masson, 2009, 322 p.11-21

[40] LEBORGNE-SAMUEL, Y., JANKY, E., et al. Drépanocytose et grossesse : revue de 68 observations en Guadeloupe. *Journal de gynécologie d'obstétrique et biologie de la reproduction*, 2000, Volume 29, n°1, p.86-93

[41] YU. C., STASIOWSKA, A., STEPHENS, A., AWOGBADE, M., et DAVIES, A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 2009, Volume 29, n° 6, p. 512-516

[42] THAME, M., LEWIS, J., TROTMAN, H., HAMBLETON, I., SERJEANT, G. The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease*Pediatrics*, 2007, Volume 120, p. 686-693

[43] STEER, P., ASH ALAM, M., WADWORSTH, J., WELCH, A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *British medical journal*, 1995, Volume 310, p.489-491

[44] KERMARREC, M., BLONDEL, B. *Les naissances den 2010 et leur évolution depuis 2003 (enquête nationale périnatale 2010)*. Paris, Mai 2011

[45] CABROL, D., GOFFINET, F. Hémoglobinopathies. In : Protocoles cliniques en obstétrique. Paris : Elsevier et Masson, 2009, 189 p. 116

[46] MONTALEMBERT, M. Echanges érythrocytaires chez les patientes drépanocytaires. *Hématologie*, 2007, Volume 13, n°4, p. 243-249

[47] BARDAKDJIAN-MICHAUI, J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2008, Volume11, n°1, p. 5-8

[48] HAS.*Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte (protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare*. Saint-Denis, Janvier 2010

Annexes

Annexe I : Caractéristiques hématologiques des principales formes génétiques de syndrome drépanocytaire majeur

Génotypes		Hb (g/dl)	VGM (fl.)	Réticulocytes (10^9/l)	HbF(%)
SS	**Hommes**	**8.9 ± 1.2**	**85.5 ± 9.7**	**302 ± 98**	**6.6 ± 5.2**
	Femmes	**8.5 ± 1.1**	**90 ± 9.3**	**295 ± 10**	**8.8 ± 5.5**
	4 gènesα	**8.6 ± 1.1**	**92.5 ± 8.4**	**311 ± 109**	**8.7 ± 5.8**
	3 gènesα	**8.8 ± 1.2**	**84.9 ± 6.4**	**286 ± 97**	**6.8 ± 4.5**
	2 gènes α	**9.4 ± 1**	**71.3 ± 4.6**	**220 ±74**	**4.4 ± 3.9**
SC	**Hommes**	**12.3 ± 1.7**	**81.2 ± 9.8**	**117 ± 57**	**1.2 ± 0.8**
	Femmes	**11.8 ± 1.4**	**82 ± 5.8**	**109 ± 61**	**2.0 ± 1.3**
	4 gènesα	**11.8 ± 1.2**	**84.4 ± 7.4**	**125 ± 67**	**1.6 ± 1.1**
	3 gènesα	**11.9 ± 1.8**	**76.7 ±6.8**	**95 ±39**	**1.7 ± 1.3**
$S\beta^0$thal		**8.9**	**69**		**7**
$S\beta^+$thal sévère		**9.5**	**70**		**7**
$S\beta^+$thal modéré		**11.5**	**73**		**5**

Caractéristiques hématologiques des principales formes génétiques de syndrome drépanocytaire majeur (tableau)(12).

Annexe II : Electrophorèse de l'hémoglobine en fonction des principales formes génétiques de syndrome drépanocytaire majeur

	Normale (N) en %	AS	SS	SC	$S\beta^0$thal	$S\beta^+$thal
Hb A	97-98	55-60	0	0	0	1-25
HbS	0	40-45	77-96	50 (C= 50)	80-90	55-90
Hb F	< 2	< 2	2-20	< 5	5-15	5-15
Hb A_2	2-3	2-3	2-3	-	4-6	4-6

Résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine en fonction des principales formes génétiques de syndrome drépanocytaire majeur (1)

Identification des facteurs de risque de complications maternelles et fœtales chez des patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur : à propos de 198 cas

La grossesse des femmes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur est marquée par un haut risque de complications maternelles et fœtales.
L'objectif de notre étude était d'identifier d'éventuels facteurs de risques de ces complications.
Pour cela nous avons donc effectués une étude rétrospective portant sur 198 dossiers. Nous nous sommes intéressés aux antécédents de ces patientes, et à leur taux d'hémoglobine pendant la grossesse, afin de rechercher un lien entre ces critères et la survenue de complications pendant la grossesse.
Nos résultats ont montré qu'il y a un impact significatif des antécédents sur la survenue de complications pendant la grossesse, ainsi que d'un taux d'hémoglobine inférieur à 8 gr/dl pendant la grossesse. Ces résultats pourraient contribuer à une prise en charge préventive précoce de ces patientes dans le but de diminuer le taux de morbidité et de mortalité chez ces patientes.

Mots-clés :

Drépanocytose,complications de la grossesse, facteurs de risque, hémoglobine S

Identification of risk factors for maternal and fetal complications in women with major sickle cell syndromes: review of 198 cases

Pregnancy in women with major sickle cell syndromes is marked by an increased risk of maternal and fetal complications.
The aim of our study was to identify possible risk factors for these complications.
For this purpose we performed a retrospective study involving 198 cases. We were interested in medical history of these patients and at their hemoglobin levels during pregnancy in order to search a link between these criteria and the occurrence of complications during pregnancy.
Our outcomes showed that there is a significant impact of medical history on the occurrence of complications during pregnancy, and also of a hemoglobin level below 8 gr/dl during pregnancy. These results could contribute to preventive and early care in order to reduce morbidity and mortality rates in this population

Keywords:
Anemia, sickle cell disease, pregnancy complications, risk factors, hemoglobin, sickle