



## Drépanocytose et grossesse

## Sickle cell disease and pregnancy

## فقر الدم المنجلي والحمل

H. Omrani, H. Bennis, H. Wahbi, K. Berrahou, M. H. Alami, R. Bezad, C. Chraïbi

**الملخص :** مقدمة : يوجد لدى المرضى المصابين بفقر الدم المنجلي كريات حمراء غير طبيعية مع متوسط عمر متوقع يقدر بعشرين يوما فقط. هذا يؤدي إلى حالات فقر دم مزمن مع نقص وصول الأكسجين للأنسجة. حدوث الحمل في هذه الحالات شيء نادر يقدر ب 1% و يتزامن مع ارتفاع الأخطار عند الولادة مع تطور نوبات مرض فقر الدم المنجلي.

**حالة سريرية :** مريضة عمرها ثلاثون سنة مصابة بفقر الدم المنجلي. يوضح تاريخها المرضي وجود حالتها إجهاض متأخر. تميز حمل هذه المريضة بنوبات انحلال الدم وضعف في نمو الجنين مما أدى إلى وفاة هذا الأخير في الأسبوع الثلاثين من الحمل.

**مناقشة :** يعد الحمل في حالة فقر الدم المنجلي وضعية خطيرة تتسبب في حدوث نسبة مهمة من وفيات الأمهات من 1 إلى 2% والأجنة إلى 30%. إن تعدد الإصابات العضوية لدى هؤلاء المرضى لا يسمح بإباحة الحمل إلا بعد فحوصات مسبقة تؤكد استقرار وضعية المرض قبل. يزيد الحمل من نسبة نوبات فقر الدم المنجلي التي تعقد هي الأخرى وضعية هذا الأخير. مما يؤدي إلى ولادة قبل الأوان بنسبة تتراوح ما بين 14 و 15%. بالإضافة إلى ذلك إن اضطراب التبادلات بين الأم والجنين يؤدي إلى وفاته داخل الرحم وتأخره في النمو وتسمم الحمل وتكون جلطة خلف المشيمة وحالات إجهاض. علاج ظواهر نوبات فقر الدم المنجلي يبقى علاج وفقا للأعراض نعتقد أن اعتماد عملية حقن الدم بطريقة منظمة لدى مرضى فقر الدم المنجلي ابتداء من الأسبوع 26 من الحمل يؤدي إلى انخفاض المشاكل المتعلقة بالحمل وحالات نقل الدم المستعجلة.

**خلاصة :** إن فقر الدم المنجلي مرض خطير. و حدوث الحمل لدى هؤلاء المريضات ممكن ولكن يجب التخطيط له، إن علاج هذه الوضعية يتطلب تضافر جهود أطباء الطب الباطني والتوليد والإنعاش.

**الكلمات الأساسية :** فقر الدم المنجلي - حمل.

**Résumé : Introduction :** Les patientes drépanocytaires ont des globules rouges anormales avec une espérance de vie moyenne de vingt jours. Ceci peut causer des anémies chroniques, des hypoxies tissulaires et des dysfonctionnements organiques. La grossesse chez cette catégorie de la population est rare, de l'ordre de 1% et associée à une augmentation des risques obstétricaux et du développement des crises drépanocytaires.

**Cas clinique :** Une patiente de 30 ans est porteuse d'une drépanocytose majeure. Dans ses antécédents obstétricaux on trouve deux avortements tardifs. La grossesse actuelle est compliquée par une crise d'hémolyse avec installation d'une hypotrophie fœtale. L'évolution est marquée par une mort fœtale in utero à 30 semaines d'aménorrhée.

**Discussion :** l'association de drépanocytose et grossesse est pourvoyeuse d'une morbidité et d'une mortalité maternelle (1 à 2%) et fœtale (30%) importante. Ces patientes présentent souvent des lésions viscérales multiples, ainsi la grossesse ne peut être autorisée qu'après un bilan préconceptionnel normal de leur maladie. La crise drépanocytaire est favorisée par la grossesse et la complique, entraînant en particulier une prématurité importante (14 à 15%). De plus l'altération des échanges materno-fœtaux provoque des morts fœtales in utero, retard de croissance in utero, prééclampsie, hématome retro-placentaire et des fausses couches. Le traitement de la crise reste symptomatique. Il semble maintenant admis que la pratique de transfusions systématiques à partir de 26 SA, afin d'obtenir un taux d'HbS < 40 % réduit les complications et les transfusions en urgence

**Conclusion :** La drépanocytose est une maladie grave. La grossesse chez la drépanocytaire est possible mais doit être planifiée. La prise en charge nécessite une collaboration étroite entre interniste, obstétricien et réanimateur.

**Mots clés :** Drépanocytose, grossesse.

**Abstract : Introduction :** Patients with sickle cell disease have abnormal red blood cells. This can cause chronic hemolytic anemia and vaso-occlusion leading to tissue hypoxia and organs dysfunction. Pregnancy in this category of patients is rare with a 1 % rate. It has been associated with increased obstetric risks and sickle cell crises

**Case report :** A 30-years-old patient is carrier of major sickle cell disease. In her obstetric history we report two late abortions. The current pregnancy is complicated by hemolyse crisis and foetal hypotrophy. Evolution is marked by in utero foetal death in the 30 weeks of amenorrhoea.

**Discussion :** Association of sickle cell disease and pregnancy is a purveyor of morbidity and an important foetal (30%) and maternal (1à 2%) mortality. These patients often present with multiple visceral lesions, so the pregnancy can be authorized only after a normal pre-conceptionnal check up of their disease. Sickle cell crisis is favoured by pregnancy and complicates it with increase rate of prematurity (35 in 45 %). The disturbance of the materno-fœtaux exchanges is responsible of in utero foetal deaths, fetal growth retardation, preeclampsia, placental abruption and miscarriages. The treatment of crisis remains symptomatic. It seems now accepted that systematic transfusion from 26 weeks of amenorrhoea, to obtain a rate of HbS < 40 % reduces complications and urgency transfusions.

**Conclusion :** The sickle cell disease is a serious illness. Pregnancy of sickle cell patients is possible but must be planned. Management of this Pathology requires collaboration between internist, obstetrician and reanimator.

**Key Words :** Sickle cell disease, pregnancy.

**Tiré à part :** H. Omrani : Service de gynécologie-obstétrique, Maternité des orangers, CHU de Rabat - Salé - Maroc.

## Introduction

La maladie drépanocytaire est caractérisée par une anomalie de la chaîne  $\beta$  de la globine aboutissant à la formation de l'hémoglobine S. Cette hémoglobine anormale se polymérise dans des conditions d'hypoxémie pour aboutir à une déformation définitive (falciformation) à l'origine des accidents aigus à type de crises vaso-occlusives et d'infarctus. En cas de grossesse, la falciformation va avoir de graves conséquences sur les pronostics de la gestation, de la mère et du fœtus. En obstétrique, la drépanocytose expose à des avortements précoces à répétition, à des retards de croissances fœtales, à des morts fœtales in utero, à des crises d'éclampsie, des infarctus, des infections, des complications liées aux thromboses et à l'hypoxie qui peuvent engager le pronostic vital de la mère (2 %) et de l'enfant (30 %) (1). L'association de drépanocytose et grossesse est rare, de l'ordre de 0,1% [2] et nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Nous rapportons le cas d'une patiente drépanocytaire chez qui la grossesse s'est soldée par une mort fœtale in utéro. L'objectif de notre travail est de mettre le point sur cette association à très haut risque materno-fœtale et de discuter les modalités de prise en charge.

## Observation

Mme E.F est âgée de 33 ans. Les deux premières gestations se sont soldées par des avortements tardifs aux alentours de 20 semaines d'aménorrhée, à la suite desquelles un bilan est réalisé ayant révélé une drépanocytose homozygote compliquée d'un asplénisme. Une troisième grossesse est autorisée après stabilisation de sa maladie. L'hémoglobine initiale est de 10 g/dl. La patiente a présenté une crise de douleur à la suite de laquelle un bilan objective une hémolyse ( $Hb = 8,4$  g/dl), une cytolyse hépatique, une altération de la fonction rénale ainsi qu'une protéinurie (2,7 g/24h) sans élévation des chiffres tensionnels. Une échographie de biométrie réalisée une semaine après cet épisode note une hypotrophie fœtale à 26 semaines d'aménorrhée. Les échographies hebdomadaires objectivent une croissance fœtale mais avec des mensurations largement inférieures à l'âge

gestationnel. La transfusion est décalée afin de réaliser un bilan pré-transfusionnel mais l'évolution de la grossesse est marquée par une mort fœtale in utéro à 30 SA. L'expulsion d'un mort né macéré pesant 700 grammes se déroulera dans les conditions optimales de prise en charge. Les suites du post partum sont simples avec un bilan de contrôle objectivant une normalisation des paramètres biologiques ( $Hb = 9,4$ g/dl).

## Discussion

La drépanocytose est une hémoglobinopathie héréditaire autosomique récessive aboutissant à une falciformation des hématies et provoquant des phénomènes thrombotiques. C'est une maladie chronique dont l'évolution est émaillée de crises aiguës (anémie hémolytique, infections, crises douloureuses) et d'accidents vaso-occlusifs graves. En pratique le diagnostic est porté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine en période anténatale, mais en raison du bas niveau socioéconomique, le diagnostic n'est porté qu'à l'âge de 31 ans chez notre patiente lors d'un bilan du post abortum.

La grossesse chez la drépanocytaire est une grossesse à haut risque. La faible fréquence de la grossesse sur drépanocytose est liée au fait que les homozygotes atteignent péniblement l'âge reproductif.

Quand survient une grossesse, les complications maternelles sont fréquentes surtout au dernier trimestre, pendant le travail et en post natal. L'anémie est constante, et peut être majorée par l'hémodilution et les crises de séquestrations spléniques aiguës. Les thromboses sont fréquentes en fin de grossesse et prédominent dans les zones de micro-vascularisation. Les crises vaso-occlusives sont d'autant plus graves qu'elles peuvent se compliquer de syndromes thoraciques aigus, de manifestations rénales allant de la simple hématurie microscopique au syndrome vasculo-rénal revêtant un tableau aigu pseudotoxémique avec une hypertension artérielle systémique, et une protéinurie transitoire. Le décès maternel est évalué entre 1 à 2% [3]. Notre patiente a présenté une crise vaso-occlusive à 24 SA avec probablement des infarctus hépatiques, rénaux, placentaires et survenue d'une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique, une cytolyse hépatique et une hypotrophie fœtale.

Chez le fœtus, la morbidité et la mortalité sont également élevées. La mort fœtale in utéro est commune et (9 à 14%), liée à un apport en oxygène insuffisant et à des infarctus placentaires [3]. Pour notre patiente, la mort fœtale in utéro fait suite à une crise vaso-occlusive et à un retard de croissance. Celui-ci est la conséquence de l'anémie chronique et des anomalies rhéologiques du placenta. La prématurité est de 14-15 %. Elle peut être spontanée ou induite par la souffrance fœtale, les infections urogénitales, et les crises vaso-occlusives. La survenue d'avortement est fréquent (20 et 32%) [3], comme cela a été constaté dans notre observation. Le décès néonatal est également décrit.

Ces risques médicaux rendent nécessaire une prise en charge spécifique afin d'améliorer le déroulement et l'issue des grossesses.

La sévérité clinique de la maladie chez les patientes porteuses d'une drépanocytose homozygote permet d'expliquer qu'elles sont le plus souvent déjà connues et suivies.

Chez ces patientes, la grossesse ne peut être autorisée qu'après un bilan préconceptionnel et après avoir écartés les contre indication. Ce bilan permet d'évaluer le retentissement de l'hémoglobinopathie sur les différents appareils et de caractériser le type par une électrophorèse de l'hémoglobine. Après un bilan biologique normal (numération sanguine, fonction rénale et hépatique, ferritinémie, groupage, recherche d'agglutinine irrégulière et sérologies pré-transfusionnelles) et une vaccination antipneumocoque et antiheamophilus, la grossesse a pu être autorisée. Un conseil génétique, avec électrophorèse du conjoint, doit être réalisé mais par manque de moyen, ceci n'a pas pu être réalisé chez notre patiente.

En cas de survenue d'une grossesse, ces patientes sont mises sous aspirine à raison de 100 mg/j, avec une supplémentation en acide folique. Le fer ne doit être prescrit qu'en cas de carence martiale documentée.

Un bilan biologique mensuel doit comporter les examens habituels de suivi de grossesse et les examens spécifiques afin de dépister des complications liées à la drépanocytose.

La transfusion est réalisée en cas d'anémie mal tolérée, d'accident vaso-occlusif ou de mort fœtale in utéro au cours d'une grossesse précédente et si l' HbA est < 40 %, l'objectif étant d'obtenir un taux Hb A > 40 % et/ou Hb S < 30-40 % avec Hb entre 9 et 11 g/dl. L'indication de la transfusion était posée chez notre patiente en raison du type SS et de l'épisode vaso-occlusif. Durant la réalisation du bilan pré-transfusionnel, l'évolution a été marquée par la mort fœtale in utéro.

Le débat obstétrical a porté sur la réalisation de transfusions systématiques pendant la grossesse. Les objectifs d'un protocole transfusionnel sont de diminuer le taux d'Hb drépanocytaire circulante. La transfusion amène directement de l'Hb normale dans la circulation sanguine. Son efficacité est liée au fait que les érythrocytes drépanocytaires ont une durée de vie plus brève que les érythrocytes normaux. Indirectement, la transfusion diminue l'érythropoïèse anormale en abaissant le stimulus médullaire et, par conséquent, la production d'HbS par la moelle osseuse [4]. Enfin, le taux plus faible d'Hb falciforme diminue les altérations vasculaires du placenta responsables d'infarctus et d'une moins bonne oxygénation du fœtus. Malgré de nombreuses études, le rôle des transfusions prophylactiques reste controversé. Un certain nombre d'études ne mettent pas en évidence une diminution de la morbidité materno-fœtale [5-7]. En particulier, un travail a été publié en 1991 compare un groupe transfusé avec un groupe témoin non transfusé. Il est retrouvé un taux d'accidents d'allo-immunisation identique dans les deux groupes. Seul le nombre des crises vaso-occlusives a diminué de façon significative (14 % contre 50 %). Ceci est probablement lié à l'amélioration de la microcirculation.

D'autres travaux, à l'inverse, semblent montrer un effet positif des transfusions itératives [3,8, 9]. Une étude, en particulier, souligne que la mortalité maternelle est passée de 6 à 2 % et la mortalité périnatale de 45 à 25 % depuis l'introduction des transfusions sanguines prophylactiques [8]. Certains auteurs contestent le caractère systématique des transfusions prophylactiques en évoquant les risques infectieux et immunologiques inhérents à ce geste [10]. Cependant il est important de préciser que, depuis ces études, l'utilisation de globules compatibles dans tous les systèmes érythrocytaires a permis de réduire considérablement ce risque d'allo-immunisation. Il n'existe, à ce jour, que peu d'études montrant une diminution nette du risque de fausse couche chez les patientes transfusées

par rapport à un groupe témoin. Cependant, si les fausses couches des femmes drépanocytaires sont liées à une anomalie des échanges fœtonaternels précoces au niveau de la microcirculation placentaire on peut concevoir que l'amélioration rhéologique par l'apport d'Hb A exogène diminuerait ce risque.

En fin de grossesse, la surveillance devient hebdomadaire avec des hospitalisations « faciles » pour prise en charge précoce et spécifique des complications. Une hospitalisation systématique est programmée entre 36 et 38 SA pour évaluer l'état materno-fœtal et pour définir au mieux les modalités de l'accouchement. La césarienne ne doit pas être réalisée de façon systématique car il existe un risque majoré de complications dans le post-partum.

La période de l'accouchement constitue une étape difficile pour ces patientes fragiles et anémiques et nécessite de ce fait une prise en charge adaptée. Le traitement préventif des crises est basé sur une oxygénation, un réchauffement, une hydratation et une analgésie péridurale systématique. L'extraction instrumentale est préconisée pour éviter l'épuisement maternel. Les césariennes pratiquées dans plus de 50% des cas sont la conjonction de plusieurs facteurs de risque : souffrance fœtale, syndrome vasculorénal, et déficiences préexistantes d'organes. Il faut limiter la spoliation sanguine et démarrer une antibioprophylaxie systématique.

En cas d'anesthésie, certaines précautions sont à prendre afin d'éviter l'hypoxie, l'hypotension et l'hypothermie et les drogues aux propriétés oxydantes à risque d'hémolyse. La transfusion prophylactique de culots

phénotypés oxygénés et réchauffés est recommandée si Hb < 10 g/dl. L'accouchement chez notre patiente s'est déroulé sans aucun incident et sous respect stricte de ces différentes mesures.

Pendant le post partum le risque de complications drépanocytaire et infectieuse est accru. Les mesures entreprises pendant l'accouchement doivent être poursuivies en post partum et instaurer une prophylaxie de la maladie thromboembolique. La contraception repose essentiellement sur les microprogestatifs. Les dispositifs intra-utérins peuvent être utilisés. Le dépistage néonatal doit être systématique en l'absence de diagnostic anténatal. Notre patiente a été gardée sous antibiothérapie en post-partum avec héparine de bas poids moléculaire avec un microprogestatif comme moyen de contraception.

## Conclusion

La grossesse chez la drépanocytaire majeure est possible mais doit être planifiée car à risque. Les complications sont fréquentes. La prise en charge de ces patientes doit être multidisciplinaire et débiter avant la conception dans des centres spécialisés. Elle doit être envisagée qu'après un bilan clinique complet et paraclinique soigneux attestant de l'absence de toute défaillance viscérale sévère pouvant compromettre la vie maternelle et ou fœtale. La place de la thérapeutique transfusionnelle dans la pathologie drépanocytaire de la femme enceinte est ainsi devenue incontournable.

## Références

1. Perronne V, Robert S - Harewood M, Bachir D et Coll - Patterns of mortality in sickle cell disease in adulte in France and England. *Haematol J* : 2002; 3 : 56- 60.
2. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 : 125.e1-125.e5.
3. C. Salque, A. Berrebi, S. Alie-Daram, J.-M. Ayoubi, F. Rigal-Huguet. Drépanocytose et grossesse : à propos de la transfusion prophylactique systématique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Vol 30, N° 2 - mars 2001 ; p. 160.
4. Bachir D, Beauvais P. « Prise en charge des patients drépanocytaires. » *Rev Prat (Paris)* 1992; 42 : 1900-07.
5. Welchsler B, Janse-Marec J, Pechere JC. Galacteos F. Hémoglobinopathies- In « Pathologies Maternelles et Grossesse ». Eds Medsi/Mc Graw-Hill-Paris-1988 : 516-521.
6. Koshy M, Burd L. Management of pregnancy in sickle cell syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5 : 585-596
7. El Shafei AM, Dhaliwal JK, Sandhu AK, Al-Sharqi MR. Indications for blood transfusion in pregnancy with Sickle Cell Disease. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 405-408.
8. Seoud F, Cantwell C, Nobles G «Outcome of pregnancies complicated by sickle cell and sickle-C Hemoglobinopathies» *Am J Perinat* 1994; 11 : 187-191.
9. d.r. moussaoui, l. chouhou, k. guelzim, j. kouach, m. dehayni, h. s. fehri drepanocytose majeure et grossesse transfusions prophylactiques systematiques, à propos de 16 cas *Med Trop* 2002; 62 : 603-606
10. Miller JM, Horgere O, Key TC - Management of sickle hemoglobinopathies in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 237- 241.