



DRÉPANOCYTOSE et GROSSESSE

Dr Caroline BARTHOLMOT
Service de gynécologie obstétrique
CHU Montpellier



Circonstances de dépistage

- Dépistage systématique dans les ethnies à risque (conseil génétique si désir de grossesse)
- Anomalie de l'hémogramme: anémie
- Antécédents familiaux
- Découverte fortuite d'un variant de l'Hb sur un dosage de l'HbA1c

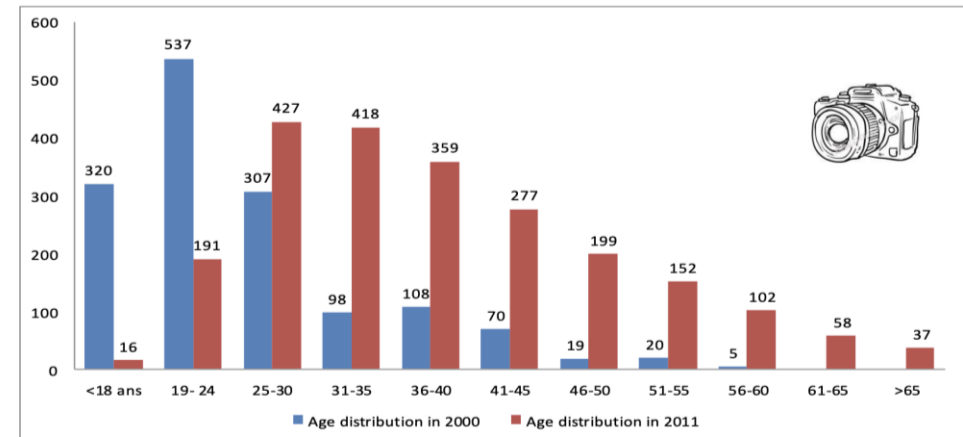
- Interprétation: âge, ethnie, contexte familial, clinique, contexte transfusionnel, bilan martial, bilan d'hémolyse (LDH/hapto/bili)

Drépanocytose

- La plus fréquente des maladies génétiques
 - 30 M de cas dans le monde
 - > 20000 cas estimés en France
- Meilleure compréhension de la pathologie
- Apports des campagnes de prévention
- Nouvelles thérapeutiques

➔ Les femmes atteignent donc l'âge de procréer

➔ Problématique de la gestion de leur grossesse



La grossesse: une période à risque !

La drépanocytose complique la grossesse

La grossesse complique la drépanocytose

La grossesse: une période à risque

Modifications physiologiques de la grossesse

- Anémie par hémodilution
- Augmentation du débit cardiaque
- Augmentation du DFG
- Augmentation de la ventilation-minute et diminution de la CFR

HAUT RISQUE MATERNO-FŒTAL

2 décès / 262 dans le dernier rapport triennal de l'ENCMM

Anticipation:
la consultation pré-conceptionnelle

Consultation pré-conceptionnelle

- Obstétricien et médecin référent
- Grossesse à risque : pronostic mère et fœtus
- Risque aussi dans formes peu symptomatiques hors grossesse
- Faire le point sur la pathologie et les complications associées
 - Examens radios si nécessaire
 - Adaptation des traitements
- Donner un avis sur possibilité de grossesse / info éclairée
 - Déroulement éventuelles précédentes G
 - Avis anesthésiste
 - Contre indication grossesse (IR, HTAP, difficulté transfusionnelle)
- Conseil génétique mère et enfant
- Conditions socio-professionnelles

Consultation pré-conceptionnelle

- Définir les axes personnalisés de surveillance
 - Bilan d'évaluation: atteinte viscérale grave (cardiaque, rénale, ophtalmo, TE)
 - Atcd obstétricaux, CVO, STA, Atcd infectieux
- Dossier transfusionnel
- Acide folique 5mg
- Arrêt des traitements potentiellement tératogènes
 - IEC, Hydréa[®]
 - Balance bénéfice/risque
- Evaluation psycho-sociale

Consultation pré-conceptionnelle – bilan complet

BIOLOGIE

- NFS Plaquettes
- Réticulocytes
- RAI
- Bilan hépatique, bilirubine, LDH
- Ferritine

Bilan VASCULO-RENAL

- HTA
- Urée, créat
- PU
- ECBU

ETT

- Fonction du VG
- Recherche HTAP

ECHO HEPATIQUE

OS

Radios

Bilan phosphocalcique:
Vitamine D, calcémie

SEROLOGIES

VACCINATIONS

BILAN OPHTALMO

Angio IRM CEREBRALE

EXAMEN DENTAIRE

HbS ou C de départ en
fonction des transfusions

Si ATCD thrombose: bilan
thrombophilie

Quelles complications au cours de la Grossesse?

Risques maternels:

- Complications médicales
 - Infections graves
 - Sepsis x7
 - Pneumopathie x10
 - PNH x1,5
 - Thromboemboliques
 - TVC x5
 - TVP x2,5

Risques Fœtaux

- MCIU x2,5
- Prématurité x1,5

Risques Obstétricaux:

- Pré éclampsie x1,5
- Eclampsie x3
- Césarienne : 50-60%

MORTALITE X50

Complications obstétricales

Table 6. Meta-regression by disease genotype, country gross national income, and quality of study reporting

	Odds ratios			<i>P</i> value (χ^2)	<i>P</i> value (LR test*)
	HbSS	HbSC	Nonspecified SCD		
Disease genotype					
Maternal mortality		No deaths			
Preeclampsia	2.7 (1.8-3.9)	1.9 (1.1-3.2)	2.6 (2.4-2.8)		.43*
Stillbirth	4.0 (2.8-5.6)	1.9 (1.04-3.4)	3.7 (2.8-4.9)		.04*
Preterm delivery	2.2 (1.8-2.7)	1.2 (0.8-1.6)	1.6 (1.4-1.7)		.0007*
Small for gestational age infants	4.0 (3.1-5.2)	1.6 (0.79-3.1)	1.5 (1.2-1.8)		<.001
Country gross national income					
	GNI \geq \$30 000				
Maternal mortality	0.15 (0.02-0.86)			<.001	
Preeclampsia	0.59 (0.24-1.42)			.24	
Stillbirth	0.28 (0.14-0.55)			<.001	
Preterm delivery	0.78 (0.40-1.51)			.46	
Small for gestational age infants	0.89 (0.42-1.92)			.77	
Quality of study reporting					
	High quality	Low quality			
Maternal mortality	23.2 (13.5-40.1)	11.2 (8.2-15.4)		<.001	
Preeclampsia	3.1 (2.8-3.4)	2.0 (1.7-2.2)		<.001	
Stillbirth	6.5 (3.7-11.6)	3.2 (2.6-4.1)		.03	
Preterm delivery	2.7 (2.7-3.4)	1.5 (1.4-1.6)		<.001	
Small for gestational age infants	3.9 (3.0-5.0)	1.5 (1.2-1.8)		<.001	

The *P* value for the likelihood ratio (LR) test is for a comparison between the HbSS and HbSC group results.

Grossesse Programmée

Maladie STABLE

Médicaments CI

→ A arrêter:

- IEC, Hydroxyurée, AINS

→ A ne pas introduire:

- Corticoïdes (CVO +++) – attention si MAP

Conseil Génétique (statut du conjoint)

Optimisation

- RHD
 - repos, hydratation (vichy)
 - Eviter: froid, hypoxie, alcool, tabac
- Supplémentation des carences: acide folique, vit D, fer si carence
- Vaccins
- Bas de contention
- PEC psycho-sociale
- Antalgiques palier I à III

Médicaments **CI pendant grossesse:**

HYDREA

HYDREA

- Traitement de fond de la drépanocytose par voie orale
 - Baisse CVO, STA, Transfusions, Hospitalisation
 - Baisse de la mortalité (diminuée de 40%)
 - Baisse microalbuminurie

S. N Eng J Med. 1995 / Steinberg.JAMA.2003

Principe d'action : Augmentation de l'hémoglobine fœtale et induction de NO

Chez l'animal : Altération de la spermatogénèse et tératogénicité

Chez l'homme : pas d'effet tératogène retrouvé

- Communication originale de 2009 à partir de l'essai randomisé MSH
- Suivi pendant 17 ans de patientes ayant eu une grossesse sous HYDREA

Recommandations actuelles :

- Arrêt **3 mois** avant le début de la grossesse
- Si indispensable dès le diagnostic de grossesse.
- Surveillance échographique morphologique sinon. Pas d'**IMG** !

Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015

French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update

A. Habibija^{a,b,c}, J.-B. Arlet^{d,e}, K. Stankovic^f, J. Gellen-Dautremer^a, J.-A. Ribeil^{e,g}, P. Bartolucci^{a,b}, F. Lionnet^h, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs »



Maternité de **type III**

- Mensuel jusqu'à 24SA
- Bi Mensuel jusqu'à 34SA
- Hebdomadaire à partir de 34SA

Bilan minimal:

- Biologie
 - Groupage avec phénotype étendu / RAI
 - NFS et réticulocytes mensuels
- ETT (T2 ou T3)
- Cs ophtalmo < 1 an

Surveillance Alternée entre le référent et l'obstétricien

Consultation d'anesthésie anticipée (25SA)

Site distributeur de produits sanguins prévenus

Surveillance fœtale **échographique:**

- T1/T2/T3
- Fréquence RCIU tardifs : rajout 28 SA/36 SA

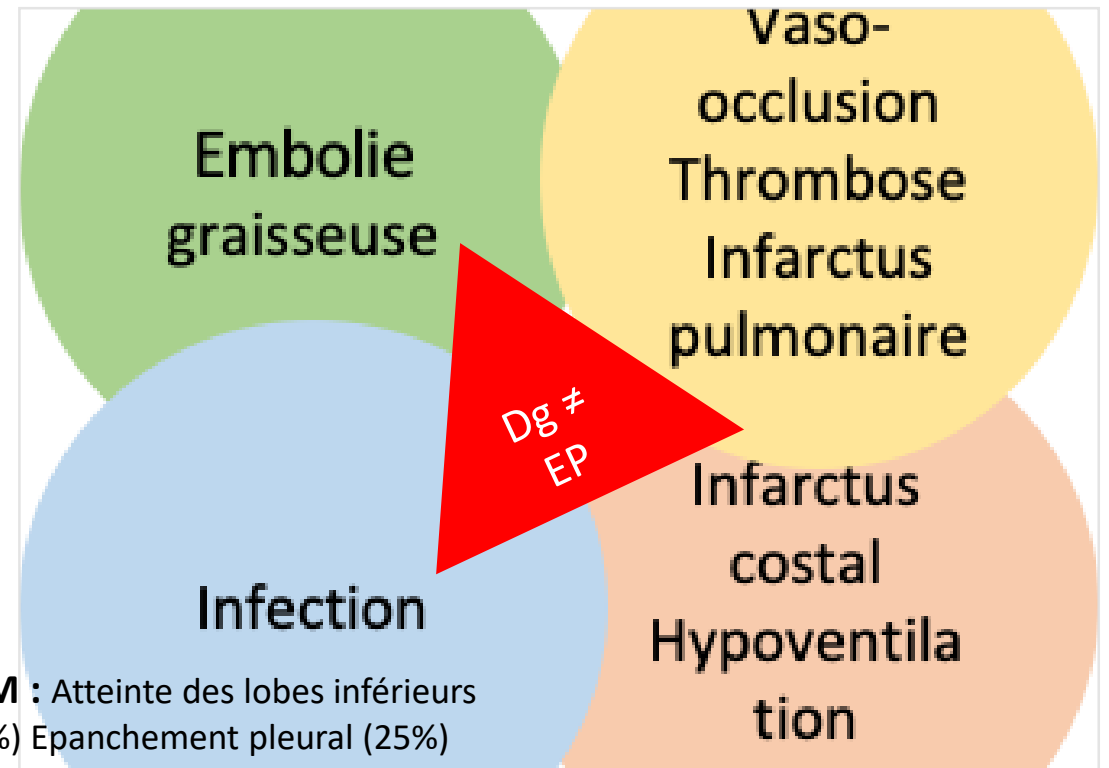
PEC des complications

25-50% CVO

- Douleurs osseuses +/- fièvre
- Hyperleucocytose
- CRP et LDH augmentées
- Hb stable et tropo Nle
- Enjeu majeur : **Evaluer la douleur**
- **HOSPITALISATION**
 - PCA morphine et antalgiques usuels
 - Hydratation IV + Vichy ½ L /j
 - O2 thérapie / Spirométrie incitative
 - Prévention de la maladie thrombo-embolique
 - Traitement de l'anxiété



7-20% STA



TDM : Atteinte des lobes inférieurs (95%)
Epanchement pleural (25%)
EP associée (17%)
HTAP aigue possible : intérêt pronostic
BNP corrélé à l'importance de l'HTAP

(Voskaridou E. Haematologica 2007)



Place de la transfusion

- Controverse (en systématique)
- Traitement de fond dans la drépanocytose
 - Diminution de la proportion d'HbS
 - Augmentation du transport artériel en oxygène
 - Diminution de l'érythropoïèse endogène
- Plusieurs questions qui se posent :
 - Transfusion simple ou échange transfusionnel ?
 - Indication ponctuelle curative ou traitement régulier préventif ?

Transfusion systématique ou sur indication?

Ce que l'on souhaite :

Améliorer la morbi-mortalité materno-foetale par la transfusion systématique

Balance bénéfice / risque

Objectif: Hb 8-10g/dl
pour l'accouchement

Ce que l'on craint :

Hémolyse retardée post transfusionnelle
Allo immunisation
Aggravation de l'hyperviscosité
Infections
Surcharge en fer à long terme

Accouchement



Voie d'accouchement

Pas de recommandation

Ne pas dépasser **39 SA** sauf cas particulier

Mais le plus souvent **césarienne**

Radiopelvimétrie à discuter avant VB

Etat des hanches

En faveur du déclenchement

RCIU 30%

Augmentation risque HTA

Augmentation fréquence des crises

Contrôle du protocole transfusionnel

- **Analgésie péridurale** « optimisée »
 - Per et post op
- Efforts expulsifs prudents ou ci si anévrisme cérébral, rétine...
- Prévention systématique
 - CVO
 - Thromboses
 - Infection

Pas de CI aux prostaglandines mais **prudence**

Possibilité de Ballonnet

Eviter Nalador

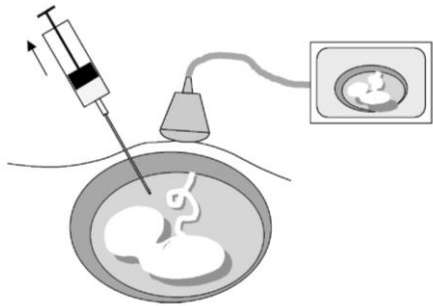
Post partum

Surveillance au moins 48h en unité de soins intensifs
(si pas de transfusion)

- Hydratation (Allaitement)
- Réchauffement
- Oxygénothérapie
- ALR
- Antalgiques
- Antibiothérapie
- Anticoagulants (7j VB et 6 semaines césarienne)

Contraception: éviter OP (risque thrombogène)

DIAGNOSTIC PRENATAL



- Statut du conjoint : NFS, bilan martial, Electrophorèse de l'hémoglobine orientée par l'ethnie
- Evaluation du risque de transmission
 - SDM : fœtus au minimum HTZ
 - Trait drépanocytaire : fct conjoint
- Proposition DPN (BT/Amnio) ou DPI selon souhait du couple
- Consultation génétique/hématologie obligatoire
- IMG accessible dans certains cas uniquement
- Risques maternels de l'IMG identiques à ceux de l'accouchement

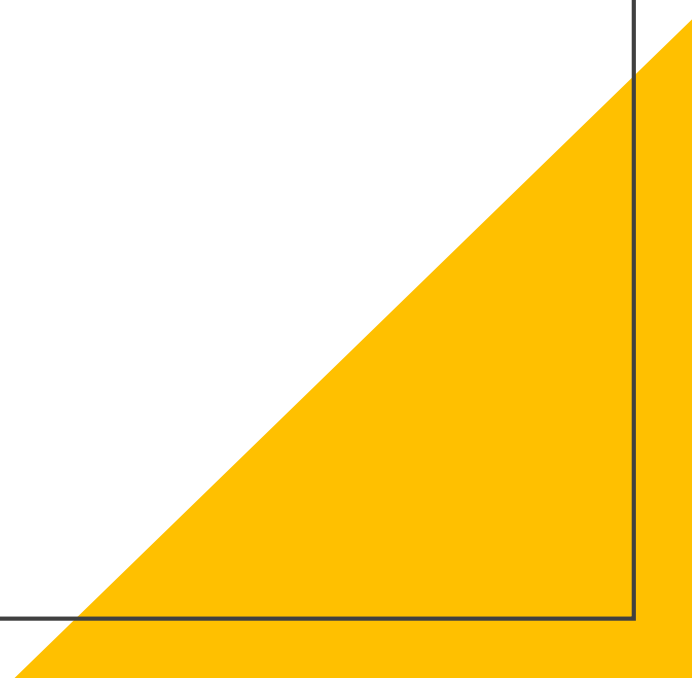
DIAGNOSTIC PRE-IMPLANTATOIRE

- Processus en plusieurs étapes :
 - Dépôt de la demande auprès d'un service de DPI des 5 centres de France (Strasbourg, Montpellier, Grenoble, Paris et Nantes), soit directement par le couple ou un médecin qui les adresse (fournir la copie de l'analyse génétique, du couple et le cas échéant des enfants/DPN)
 - Nécessité d'acceptation du dossier par le CPDP
 - Etablissement de la faisabilité gynécologique et moléculaire
 - Programmation de la prise en charge
- Au niveau du délai environ 18 mois entre le dépôt de la demande et la première tentative.
- Pour le DPI les embryons porteurs d'un trait drépanocytaires (hétérozygote) sont transférables au même titre que les non porteurs.
- La loi n'autorise pas de tester d'autre pathologie/anomalie chromosomique.
- De même que le DPI combiné à un typage HLA n'est pas possible (dans l'idée d'un bébé médicament si un enfant précédent est atteint).

IVG/IMG

- Mesures de précaution à prendre sont les mêmes qu'à l'accouchement
- Discussion échanges au cas par cas avec le médecin référent
- Surveillance durant 24 à 48 heures après le geste
- Privilégier aspiration endo-utérine (anti-Progestérone favorise CVO)

Conclusion

- Grossesse programmée et suivie
 - Prise en charge multidisciplinaire
 - Pas de transfusion systématique prophylactique
 - 5% d'hémolyse retardée post transfusionnelle
 - Gestion de l'accouchement et du PP
- 
- A large yellow triangle is positioned in the bottom right corner of the slide, pointing towards the top right.

Merci de votre attention !

Dr Caroline Bartholmot

c-bartholmot@chu-montpellier.fr