

Grossesse et drépanocytose

Point de vue de l'interniste

EPU du 27 avril 2023

Réunion régionale du Centre de Référence (CRMR-GR) des syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies, et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse.

CHU de Montpellier

Pauline Rozier (Interne) - Dr Ivan Bertchansky

À partir d'un cas ...

Une jeune femme de 16 ans et 1 mois....

- Adolescente arrivée en France en septembre 2022
- Pas d'antécédents, pas de traitement à priori
- Origine : cote d'ivoire ; pas d'ATCD familiaux notables au 1^{er} entretien
- ASE du Gard - consulte à la PASS de Nîmes le 25/11/22 :
 - Notifie des CVO, depuis l'enfance. Notion « d'anémie », traitement itératif par ACFOL (*ac. folique*). Durant le périple migratoire : hospitalisation en Espagne 7j pour hydratation.
 - 1^{er} Bilan sanguin :
 - ✓ Hb à 9.5 g/dL, VGM à 81 fL, discrète monocytose à 1 G/L, réticulocytes à 244 G/L, plaquettes à 447 G/L,
 - ✓ Ferritine à 504 ng/mL. CRP à 37.5 mg/L,
 - ✓ Bilirubine totale à 31.2 μ mol/L avec libre à 21 μ mol/L,
 - ✓ Etude de l'hb : HbA 0%, A2 : 2.3%, HbF 3.6% et Hb S 94.1%.
 - Ah au fait... « je suis enceinte à priori », β HCG il y a 5 jours > 225 000UI/L ...
- Adolescente redirigée vers l'ASE de l'Hérault, qui nous l'adresse en consultation le 17/01/2023, soit à 19 SA.

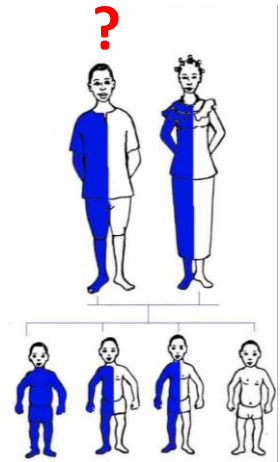
➡ Que faites-vous dans un premier temps ?

Annonce diagnostique

- Diagnostic tardif, qui plus est ici, en situation de grossesse avancée et contexte sociale complexe
- Prendre le temps d'une consultation d'annonce (long+++)
→ 1 à 2 Cs° nécessaire.
- Drépanocytose : explications données sur :
 - Maladie et son fonctionnement
 - Complications aiguë et chronique de la drépanocytose, notamment au cours d'une grossesse
 - Modalité de surveillance et dépistage des complications
 - Conseil génétique avec information sur le risque de transmission (autosomique récessif)
 - CVO : traitement au domicile et condition de recours aux urgences
 - Prévention : Facteurs déclenchants et mesures préventives (hydratation, ...)
 - Information sur le sur-risque infectieux et la vaccination
 - Signes devant amener à consulter
 - PEC - Traitements disponibles ... ou non car grossesse ...
 - Informer le patient sur la nécessité d'un suivi strict, au minimum annuel quand la maladie est stable,
→ Ici beaucoup suivi beaucoup plus rapproché du fait de la grossesse
 - Informer sur l'importance de l'observance, tant du suivi, que des traitements s'ils sont indiqués
 - Informer sur les lieux d'accueil médicaux (services, urgences, ...)
 - Informer sur la possibilité d'une prise en charge globale s'il le souhaite (AS, Psycho, ...)
- Grossesse et drépanocytose
 - Risques pour la maman
 - Risques pour le bébé
 - Conseil génétique +++



Dépistage intra-familiale

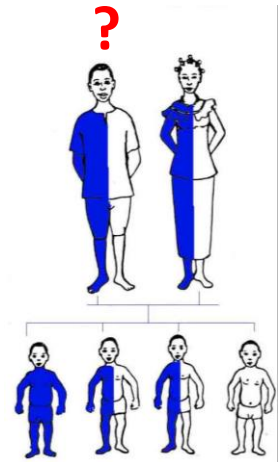


Annonce diagnostique

- Diagnostic tardif, qui plus est ici, en situation de grossesse avancée et contexte sociale complexe
- Prendre le temps d'une consultation d'annonce (long+++)
→ 1 à 2 Cs° nécessaire.
- Drépanocytose : explications données sur :
 - Maladie et son fonctionnement
 - Complications aiguë** et chronique de la drépanocytose, notamment **au cours d'une grossesse**
 - Modalité de surveillance et dépistage des complications**
 - Conseil génétique avec information sur le risque de transmission (autosomique récessif)
 - Prévention : Facteurs déclenchants et mesures préventives (hydratation, ...)
 - Information sur le sur-risque infectieux et la vaccination**
 - PEC - Traitements disponibles ... ou non car grossesse ...**
 - CVO : traitement au domicile et condition de recours aux urgences
 - Signes devant amener à consulter
 - Informez le patient sur la nécessité d'un suivi strict**, au minimum annuel quand la maladie est stable,
→ Ici beaucoup suivi beaucoup plus rapproché du fait de la grossesse
 - Informer sur l'importance de l'observance, tant du suivi, que des traitements s'ils sont indiqués
 - Informer sur les lieux d'accueil médicaux (services, urgences, ...)
 - Informer sur la possibilité d'une prise en charge globale s'il le souhaite (AS, Psycho, ...)
- Grossesse et drépanocytose
 - Risques pour la maman
 - Risques pour le bébé
 - Conseil génétique +++



Dépistage intra-familiale



Drépanocytose chez la femme enceinte

- **La grossesse aggrave la drépanocytose, avec risques majorés de :**

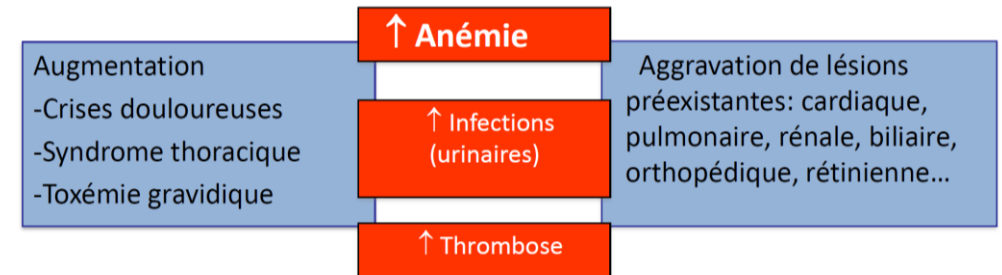
- ✓ Crises douloureuses vaso-occlusives (CVO)
- ✓ Anémie (*dilution+++*, ...)
- ✓ Infections (*urinaires+++*)
- ✓ Syndrome thoracique (*risque majoré en PP*)
- ✓ Thrombose (*risque majoré en PP*)
- ✓ Cholécystite
- ✓ Aggravation de lésions préexistantes
- ✓ Taux de mortalité : 1 à 2% → **SITUATION A RISQUE+++**

Décès : mortalité RRx50 vs pop G (N. Lesage et al, 2015, 183-188),

Taux de mortalité maternelle en pop° G : 9,4 décès pour 100 000 naissances vivantes (IC95: [8,8 10,1])

Vs

Taux de mortalité maternelle des patientes drépanocytaires : 463 décès pour 100 000 naissances vivantes (IC95: [247 790])



Mécanisme = Obstruction capillaire

→ Infarctus de la microcirculation placentaire → Insuff. placentaire

→ Altération de la nutrition fœtale (RCIU, MFIU)

→ Activation de l'endothélium vasculaire placentaire (PE, HTA, RCIU, MFIU)

D'autant plus

- Patiente SS (vs SC)

- Précarité

- **La drépanocytose complique aussi la grossesse :**

- ✓ ↗ Fausses couches précoces ou tardives,
- ✓ ↗ de la mortalité fœtale in utéro, et néonatale,
- ✓ ↗ des prééclampsies *et ses complications*, des RCIU, et des prématurités

→ **Nécessité d'une prise en charge médicale et obstétricale coordonnée**

Grossesse à risque tant pour la mère que pour le bébé à naître

Evaluer l'étendu des dégâts préexistants → bilan des complications+++

- Bilan diagnostique : le diagnostic est fait ... (confirmé sur une 2^{ème} étude de l'Hb)
 - Hb de base avant grossesse ne sera jamais connu, on retient : 9,5 g/dL
 - Bilan d'hémolyse : ↗ LDH : 417 UI/L, Hapto ↘ ↘, Rétic 220 G/L, Bili N
 - *Génétique non nécessaire en 1^{ère} intention (cf° du type de SDM /recherche de facteurs modulateurs)*
- Bilan des complications à minima, nécessaire à sa prise en charge :
 - Groupage avec phénotype étendu dès la 1^{ère} consultation, RAI (*ATCD transfusionnel+++*)
 - Rapport protéinurie/créatininurie
 - ECG - ETT
 - Cs° ophtalmo sans angiographie à la fluorescéine
 - Doppler transcrânien

Bilan des complications à discuter en aiguë

- IRM cérébrale :

- Disponibilité médiocre, injection gado per partum souvent réfutée (pourtant pas de CI)
- Patiente peu symptomatique, sans signe clinique neuro : attente du DopplerTC
- Programmée en post partum d'emblée

- Échographie abdominale :

- Discutable en aiguë:

- ✓ Interprétabilité avec utérus gravide ?

- ✓ Cholécystectomie prophylactique non réalisée chez la femme enceinte



- À réaliser à la moindre douleur abdominale évocatrice

- EFR :

- Pas d'indication formelle pendant la grossesse, ce d'autant que son interprétation reste délicate (modification de la mécanique respiratoire)



- Finalement faite pour avoir une valeur de base en « début » de grossesse

- Systématique si ATCD STA/EFR anormal/HTAP ou dyspnée/nécessité O2

Surveillance durant la grossesse

- Maternité de niveau 3 : suivi 1/mois → 24 SA, puis tous les 15j → 36 SA
- Clinique :
 - ✓ Douleurs, CVO, tolérance anémie, stigmata d'hémolyse
 - ✓ Signes fonctionnels urinaires et autres points d'appel infectieux
 - ✓ TA, œdèmes
 - ✓ Signe évocateur TVP
- Paraclinique
 - ✓ BS/ mois minimum : NFS, réticulocytes, fonction rénale et hépatique, LDH, Ac. urique
 - ✓ ProtU / CréatU
 - ✓ BU +/- ECBU
 - ✓ Échographie fœtale mensuelle, Doppler utérin à partir de 22-25 SA
 - ✓ ERCF rapprochée, dès 37 SA : 2/sem

Prise en charge pendant la grossesse

- Evaluation et prise en charge pluridisciplinaire

- ✓ Social et psychologique
- ✓ Médecin traitant
- ✓ Obstétrical - anesthésiste
- ✓ Médecin référent drépanocytose
- ✓ EFS

- Traitement :

- ✓ Acide folique double dose (10 mg/j)
- ✓ Vitamine D
- ✓ Pas de fer
- ✓ Antalgique pour CVO : aucune contre-indication des palier 1 et 2
- ✓ Anti-HTA si besoin (PAS <130 mmHg)
- ✓ Aspirine si antécédent de pré-éclampsie (Howard J, 2011)
- ✓ CI à l'Hydroxyurée le 1^{er} trimestre de grossesse
- ✓ Maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes à éviter+++ , sinon sous couvert d'ET

Quid de la transfusion/ET ?

- Spirométrie incitative à toujours proposer (Bellet et al, NEJM 1995) (peu de donnée)

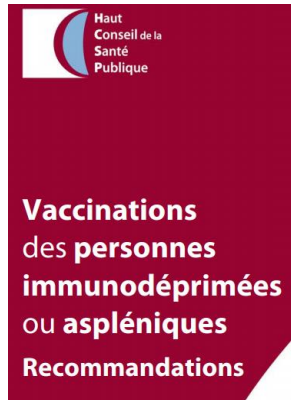
- Prévention thrombose :

- bas de contention durant la grossesse et en post partum
- HBPM en post partum (7j VB, 6sem césarienne)

- Mise à jour vaccinal ... depuis septembre 2022 son arrivée en France, n'a pas reçu de vaccin et ne sait pas ce qu'elle a eu dans l'enfance



Recommandations vaccinations



4.6.2 Chez les migrants primo-arrivants Hors Covid-19 (suite)

• Enfants de 14 à 18 ans et Adultes

| J0 | J3-J7 | S4-S8 | M2 | M3 | M8 à 12 |
|---|---|--|--|------------------------------------|--|
| DTCAP + HiB | Privilégier entre 20 et 32 SA | ± dosage Ac antitétaniques et antiHBs S4-S8 | ± dTP (selon Ac antitétaniques) | | ± dTP (selon Ac antitétaniques) |
| ROR (après IDR/IGRA si indiqué et réalisé d'emblée*) | | ROR 2 | | | |
| Men C si ≤ 24 ans | Privilégier Men ACYW ₁₃₅ | | | M6 : Rappel MenACYW ₁₃₅ | |
| Prevenir 13 | | | Pneumovax | | |
| Sérologie VHB, VIH + « bilan de santé migrants » | Lecture des résultats ± HepB 1 (selon sérologie initiale) | ± dosage Ac antiHBs S4-S8 | ± HepB 2 (selon dosage Ac antiHBs S4-S8) | | ± HepB 3 (selon dosage Ac antiHBs S4-S8) |
| ± sérologie varicelle si pas d'ATCD et <40 ans ou femme en âge de procréer | | ± varicelle 1 (si pas d'ATCD, <40 ans et sérologie VZV négative) | ± varicelle 2 | | |
| Recherche de tuberculose latente : IGRA ou IDR (enfants jusqu'à 17 ans révolus et adultes de moins de 40 ans dans des situations particulières) | | | | | |
| Men B | | Men B | | | |

Calendrier primo-arrivants sauf ROR/Varicelle qui sont contre-indiqués, HPV non indiqué



+ HiB : théoriquement DTPCoq + HiB, en pratique Pentavalent autorisé (accord IBB)

Avec meningo ACYW₁₃₅ au lieu de meningo C et rappel à 6 mois (reco HCSP)

+ schéma prime boost pneumocoque + anti-méningo B avec rappel à 1-2mois

Transfusions et grossesse – 2 attitudes

- Transfusions à la demande
 - CVO, anémie profonde, stigmatisme d'hémolyse ... => plutôt échanges transfusionnels
 - Anémie et retentissement maternelle et/ou fœtale => plutôt transfusion seule
 - Avant l'accouchement (programmation avant 40 SA)
- Transfusions prophylactiques systématique à partir de 22SA :
 - Bénéfices attendus :
 - Diminuer la fréquence des crises douloureuses? OUI, admis
 - Diminuer la mortalité maternelle et périnatale? Peu de données claires en faveur
 - Diminuer le risque de RCIU?
 - Diminuer le risque de prééclampsie?
 - Risques transfusionnels :



Allo-immunisation et hémolyse retardée post-transfusionnelle (HDTR)



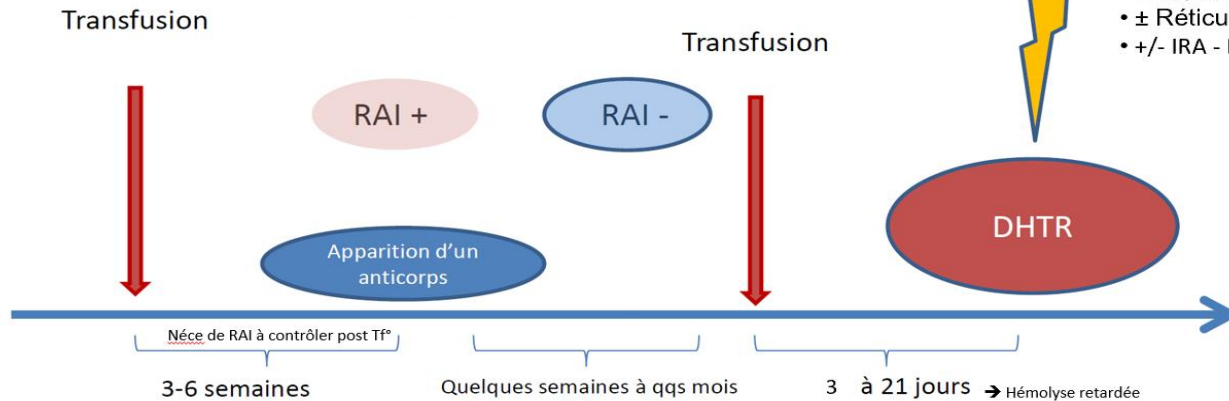
Allo-immunisation et hémolyse retardée post transfusionnelle

- **Allo-immunisation anti-GR fréq** chez les patients drépanocytaires ($\approx \frac{1}{3}$ des patients : **20 à 50%**).
Liée aux \neq de phénotype des GR entre les receveurs (origine le + svt africaine), et les donneurs (le + svt caucasiens).
- Si une transfusion, 60% de risque de voir apparaître un nouvel Ac

DHTR =

Tableau clinique Δ oscillant entre :

- Absence d'efficacité Tf^{el} (mvs rendement)
- Tableau d'HIV avec DMV et décès
- Aggravation ou apparition d'un tableau de CVO / STA
- $\nearrow \nearrow$ LDH
- Urines foncées (Hburie) (HIV)
- \searrow rapide et disparition de l'HbA
- \pm Réticulocytopenie
- +/- IRA - DMV



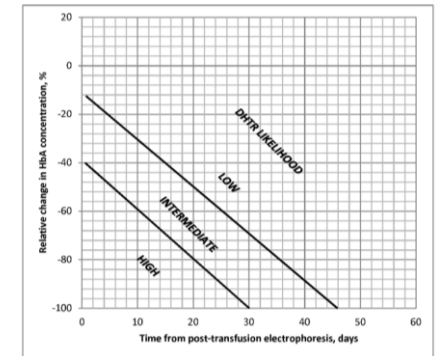
- Les RAI négatives ne protègent pas de la survenue d'un incident (30%)
- Un CGR permet une augmentation de 7 à 12% d'HbA (+ faible est la [Hb], meilleur est le rendement transfusionnel)
- Le contrôle du % d'HbA directement après une TF permet d'avoir un valeur de référence en cas de problème

• L'HbA (témoin du rendement) est retrouvée au moins 2 mois à 2 mois^{1/2} après la transfusion, le % d'HbA diminue lentement et progressivement

→ % d'HbA chez un drépano = 0% (sauf S β ⁺)

DHTR nomogramme : probabilité d'une HDTR

Mekontso Dessap et al., Am J Hematol, 2016



| | 1 st assessment (AFTER the index transfusion) | 2 nd assessment (at DHTR suspicion) |
|-------------------|---|---|
| Date | 12/06/2016 | 20/06/2016 |
| Total Hb, g/dL | 8,0 | 6,0 |
| HbA percentage, % | 25,0 | 10,0 |

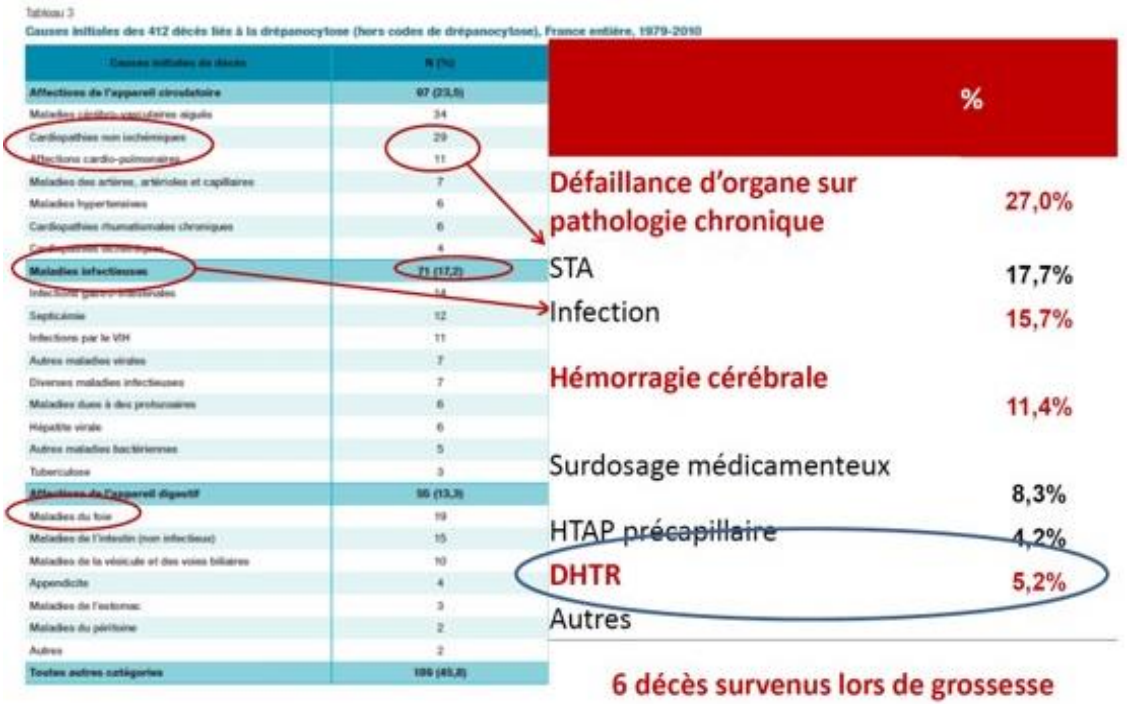
<http://www.reamondor.aphp.fr/nomogram.php>

Changement relatif d'HbA (%) = $100 \times \frac{(\text{HbA au Dc du DHTR (g/dL)} - \text{HbA post-Tf}^{\text{el}} (\text{g/dL}))}{\text{HbA post-Tf}^{\text{el}} (\text{g/dL})}$

Hémolyse retardée post transfusionnelle - DHTR

- 2 à 6 % de DHTR chez patients drépanocytaires → 6% de mortalité
 - 30 % pas d'anticorps retrouvé
 - 70% allo-immunisation
- Etude sur 99 évènements DHTR (A. Habibi, AJH, 2016, 989-994) :
 - 31% concernait des femmes enceintes
- En France entre 1979-2010 (BEH mars 2015), causes de décès chez l'adulte drépanocytaire
 - DHTR = 5,2% des causes
 - 6 décès concernaient femme enceinte dont 4 avec arguments pour DHTR

| type | cause de décès | RAI |
|-------------|--|----------|
| SS | DHTR et STA | positive |
| S beta+thal | hémorragie cérébrale , thrombose ovarienne | négative |
| SS | hémorragie cérébrale +/- suspicion de DHTR | positive |
| SS | embolie amniotique | négative |
| SS | choc cardiaque cardiogénique | négative |
| SS | sepsis à Salmonelle | positive |
| SS | DHTR et STA | positive |



Transfusions et éléments décisionnels



Peu de risque

> 12 CGR sans évènements antérieurs

Urgence vitale

Risque DHTR :

- ATCD de DHTR
- ATCD « CGR inefficace »
- Patients peu ou pas transfusés
- Présence d'une allo-immunisation

RESEARCH ARTICLE



Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease

David Narbey^{1,2,3} | Anousha Habibi^{2,3,4} | Philippe Chadebech^{1,2,3} |
 Armand Mekontso-Dessap^{5,6,7} | Mehdi Khellaf^{7,8} | Jean-Daniel Lelièvre^{7,9} |
 Bertrand Godeau^{5,10} | Marc Michel^{7,10} | Frédéric Galactéros^{2,3,4,7} |
 Rachid Djoudi¹ | Pablo Bartolucci^{2,3,4,7} | France Pirenne^{1,2,3,7}

Narbey et al, AJH, 2017, 1340-1348

PRESCRIPTION OF AN OCCASIONAL TRANSFUSION

Predictive score

- Historical significant Abs 6
- Historical non significant Abs and/or Rh/K 5
- Previous transfused units <12 8
- History of DHTR 5

Score < 8

Score ≥ 8 : transfusion maintained

| Immunization status of the patient | Score < 8 | Score ≥ 8 : transfusion maintained |
|---|---|---|
| No previous immunization or only Rh/K Abs | Rh/K matched RBCs | Rh/K and extended matched RBCs (Fy, Jk, MNS) |
| Significant Abs | Rh/K and matched to Ab specificity + if possible extended matched (Fy, Jk, MNS) | Rh/K and extended match (Fy, Jk, MNS) + Rituximab treatment |

Transfusion difficile :

RCP

- hydroxyurée au 2^{ème} T et EPO
- Élargissement du phénotype érythrocytaire
- Anti-CD20 si TF inévitable

Recommandations françaises – 2015

Revue de médecine interne – 5S3-5S84

21.4.3.1.. Indications transfusionnelles

Un programme transfusionnel sera institué en cas de :

- programme transfusionnel débuté avant la grossesse ;
- relais d'un traitement de fond par hydroxyurée arrêté pour la grossesse ;
- atteinte organique sévère préexistante : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque ;
- antécédents obstétricaux sévères ;
- survenue au cours de la grossesse d'une crise vaso-occlusive sévère ou de crises répétées ou d'un syndrome thoracique aigu ;
- anémie avec retentissement clinique maternel et/ou foetal.

Les transfusions sont habituellement débutées à partir de 22–26 SA.

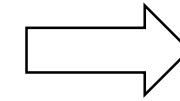
En dehors de ces situations, des transfusions ponctuelles peuvent être discutées au cas par cas (intervention chirurgicale, voyage en avion, etc.).

À noter que la plupart des patientes SC et S β^+ -thalassémique ne nécessite pas de transfusion car sont moins symptomatiques. Si elles sont transfusées, la concentration d'hémoglobine post-transfusionnelle ne doit jamais dépasser 12 g/dL pour éviter le risque d'aggravation clinique par élévation de la viscosité sanguine.



Recommandations

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



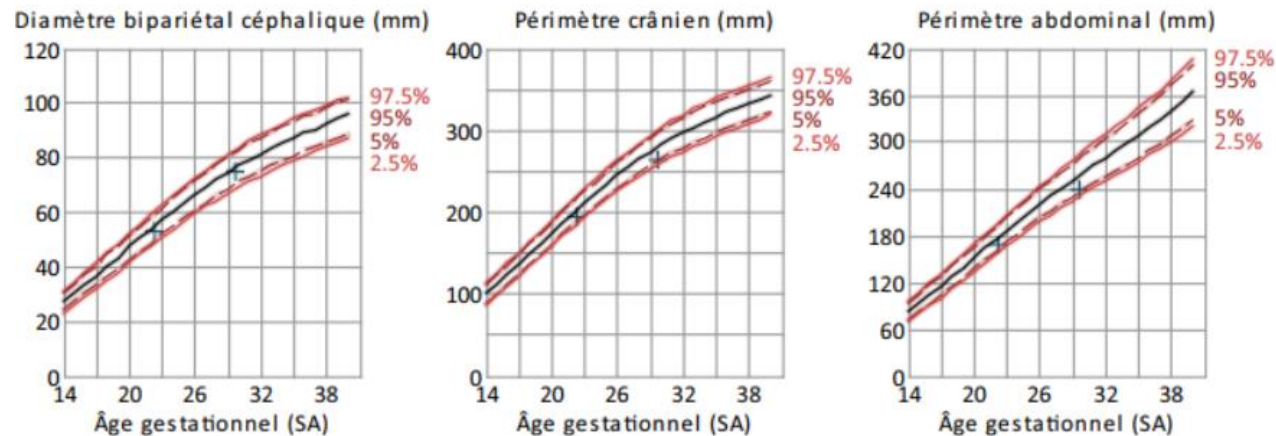
À la prise en charge pour notre patiente, donc aucune indication de transfusions

Mesures générales associées si transfusion

- Faire une étude de l'hb avec évaluation du % d'HbA en post transfusionnel
- RAI de contrôle toujours 3 à 4 semaines en post-transfusionnel
- Dans tous les cas :
 - Ne pas transfuser si ATCD de DHTR
 - Prévenir EFS
 - Prévoir élargissement phénotype (Duffy, MNS JKB) et selon Ac déjà connus
 - Surveillance réticulocytes et EPO si chute des réticulocytes
 - Traitement anticoagulant si risque de thrombose

Suivi à 29 SA +5j

- Cliniquement asymptomatique. ETT, cs ophtalmo, EFR et doppler TC sans particularité.
- Hg 7,8g/dL. Pas de stigmatisme d'hémolyse.
- Échographie obstétricale de croissance :



PC et PA qui passe du 30^{ème} au 10^{ème} percentile !!!!



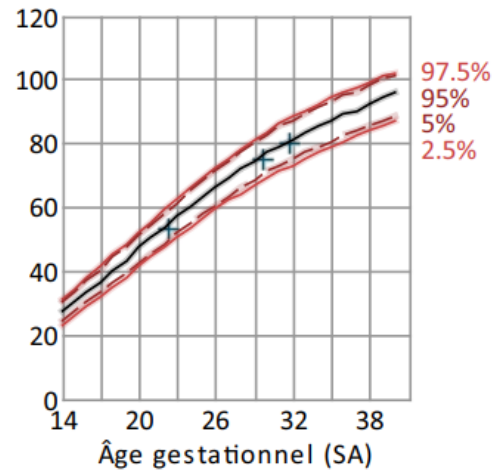
Gynéco-obstétricien

- Conduite à tenir :
 - Surveillance biologique et échographique à 15j
 - +/- transfusion si ralentissement de croissance fœtale se poursuit

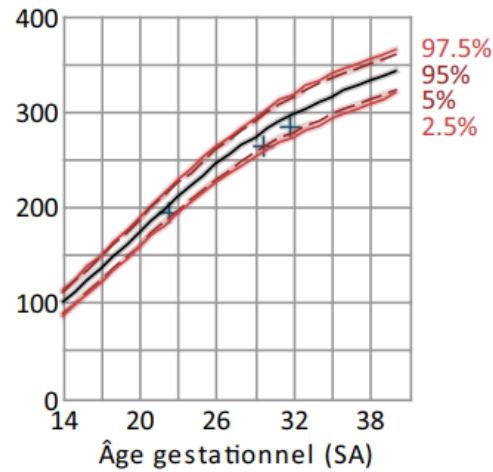


Suivi à 31 SA +4j

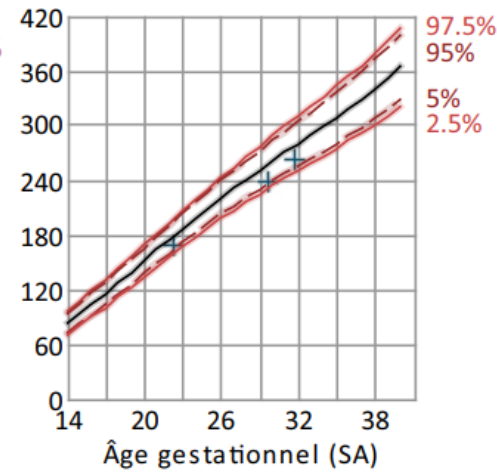
Diamètre bipariétal céphalique (mm)



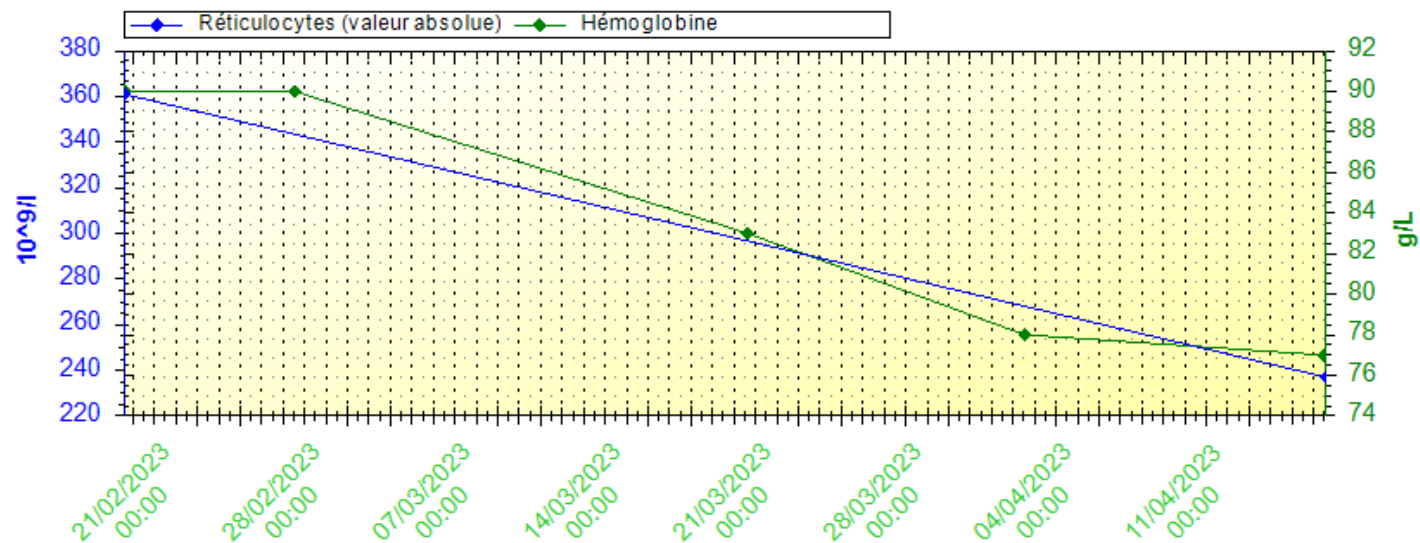
Périmètre crânien (mm)



Périmètre abdominal (mm)



Stabilité de la croissance
autour du 20^{ème} percentile



Hg stable à 7,7g/dL
Cliniquement RAS

⇒ Poursuite surveillance
Pas de transfusion à ce jour

Visite pré-conceptionnelle à chaque fois que possible :

- Définir les axes personnalisés de surveillance :
 - ✓ Bilan d'évaluation : atteinte viscérale grave
 - ✓ ATCD obstétricaux, CVO et STA
- Dossier transfusionnel+++
- Spéciafoldine en pré-conceptionnel, 5 mg/j bien pris
- Arrêt des traitements potentiellement tératogènes (*HU, Déferoxamine, IEC, ...*)
- Mise à jour calendrier vaccinal si non à jour (*sauf DTP-Coq, à privilégier entre 20 et 32 SA si possible*)
- Dépistage du conjoint si possible, et information, le cas échéant, sur les possibilités de DPI/DPN
- ...



Merci de votre attention

