

DREPANOCYTOSE MAJEURE ET GROSSESSE TRANSFUSIONS PROPHYLACTIQUES SYSTEMATIQUES, A PROPOS DE 16 CAS

D.R. MOUSSAOUI, L. CHOUHOU, K. GUELZIM, J. KOUACH, M. DEHAYNI, H.S. FEHRI

Med Trop 2002; **62** : 603-606

RESUME • En Zone tropicale, la drépanocytose est responsable d'une lourde mortalité et morbidité maternelle et fœtale. Le traitement repose sur une pratique de transfusions sanguines répétées en cours de grossesse et d'accouchement. Ces transfusions peuvent se faire soit à la demande (en fonction de l'état clinique de la mère, du fœtus et du pronostic de la grossesse) soit de façon systématique à titre prophylactique. Les pronostics sont améliorés de façon très significative dans les deux types de prise en charge. Mais les risques de transfusion d'agent pathogène et l'allo-immunisation ont longtemps fait hésiter pour une pratique systématique des transfusions. A travers une série de 16 cas de drépanocytose majeure SS, nous avons trouvé un réel bénéfice pratique des transfusions prophylactiques systématiques, en zone tropicale. Les progrès faits par nos courbes de transfusion dans la sélection des donneurs, de leur suivi et du phénotypage retrouvent des argumentations faites, il y a une décennie en faveur de la pratique prophylactique, surtout dans nos pays à risques transfusionnels élevés. Dans notre expérience, les transfusions prophylactiques, même si elles sont plus abondantes, permettent d'assurer une plus grande sécurité transfusionnelle avec une efficacité plus grande que la pratique curative à la demande.

MOTS-CLES • Drépanocytose - Grossesse - Transfusions - Prophylactiques.

SEVERE SICKLE CELL DISEASE DURING PREGNANCY : RESULTS OF ROUTINE PROPHYLACTIC BLOOD TRANSFUSION IN A 16-CASE SERIES

ABSTRACT • Sickle cell disease is a major cause of maternal and neonatal mortality in tropical regions. Treatment consists of regular blood transfusion during pregnancy and delivery. Transfusion may be performed selectively (in function of the clinical status of the mother, fetus, and pregnancy) or prophylactically. Both management strategies result in a significant improvement in the obstetric outcome. However systematic prophylactic transfusion has been shunned due to the risk of transmitting infections and allo-immunization. The 16-case series reported here demonstrates a real benefit for prophylactic blood transfusion during pregnancy complicated by sickle cell disease in tropical zones. Improvements in our transfusion curves resulting from better donor selection, follow-up, and phenotyping support arguments previously made over one decade ago in favor of the prophylactic approach especially in countries with high transfusional risks. In our experience the risks associated with more transfusions was offset by the greater safety margin and better efficacy of the prophylactic approach.

KEY WORDS • Sickle cell disease - Pregnancy - Transfusion - Prophylaxis.

La maladie drépanocytaire résulte de la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S (HbS) (anomalie de la chaîne β de la globine) qui 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 croissance fœtale (RCF), à des morts fœtales *in utero* (MFIU), à des crises d'éclamp-

sie, 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). Redoutée depuis longtemps dans la tradition médicale africaine, la drépanocytose a vu son pronostic général considérablement amélioré par une thérapeutique transfusionnelle. La transfusion de globules rouges normaux, diminue le taux relatif d'HbS (au dessous du seuil de risque de 40 %), diminue l'érythropoïèse maternelle (d'autant plus qu'elle est pratiquée précocement dans la grossesse), augmente la pression partielle en oxygène ce qui réduit le risque de falciformation (2-4). Dans le domaine obstétrical, les avis restent partagés entre deux attitudes : transfuser uniquement en présence de manifestations pathologiques et/ou juste avant l'accouchement (5-7) ou transfuser systématiquement dès le début de la grossesse (8-10). Pour participer à cette discussion, nous présentons notre expérience de prise en charge des femmes enceintes drépanocytaires graves, menée à la poly clinique El Rapha à Libreville au Gabon, à propos de 16 observations de drépanocytoses majeures, sur une durée de deux années.

• Travail du Service de Gynécologie-Obstétrique (D.R.M., Professeur agrégé de gynécologie obstétrique ; L.C., Résidente en gynécologie) Polyclinique El Rapha, Libreville Gabon et du Service de Gynécologie-Obstétrique (K.G., J.K. Résidents en gynécologie ; M.D., H.S.F., Professeurs agrégés de gynécologie obstétrique), Hôpital Militaire Mohamed V, Rabat, Maroc.

• Correspondance : D.R. MOUSSAOUI, 57 rue Abdellah Ibn Zoubeir, OLM Souissi 2, Rabat Maroc • E-mail : moussaouidriss@yahoo.fr •

• Article reçu le 9/04/2002, définitivement accepté le 16/01/2003.

PATIENTS ET METHODES

Dans les pays tropicaux, la drépanocytose est la première maladie héréditaire. Le trait drépanocytaire (drépanocytose hétérozygote AS) intéresse près du tiers de la population. La drépanocytose SS (drépanocytose homozygote) représente la forme la plus sévère. Les patientes incluses dans cette série ont toutes une drépanocytose majeure SS.

Notre expérience est divisée en deux périodes : une première période groupe I, (6 observations) où les transfusions étaient pratiquées en fonction du contexte clinique (de nécessité), et une deuxième période groupe II (10 observations) où les patientes ont eu des transfusions prophylactiques systématiques. Le programme des transfusions préventives commence au 2^e trimestre. Nous avons eu recours aux transfusions simples plus faciles à réaliser et non aux exsanguino-transfusions. La transfusion a lieu une fois par mois en moyenne, le but est d'obtenir un taux d'hémoglobine >10g/dl et surtout un pourcentage d'hémoglobine anormale inférieur à 40 %.

Notre série, relativement restreinte, ne permet pas une évaluation statistique. Nous exposons simplement les résultats de ces deux périodes d'exercice (Tableau I).

RESULTATS

Toutes nos patientes sont originaires de Libreville, âgées en moyenne de 24 ans avec des extrêmes de 17 à 38 ans, connues drépanocytaires SS depuis leur enfance. Elles sont toutes phénotypées pour les groupes Rhésus et Kell, leur état sérologique est connu pour le VIH, HCV, HBV, syphilis. La vaccination est à jour pour dix patientes, deux ont été vaccinées pour l'hépatite B en cours de grossesse et quatre ont refusé cette vaccination. Elles ont toutes nécessité plusieurs hospitalisations (de 2 à plus de 10), et ont toutes été transfusées auparavant. Toutes ont eu déjà au moins un épisode vasocclusif, 9 d'entre elles ont eu une lithiase biliaire pigmentaire, 6 un épisode infectieux sévère et deux une nécrose de la tête fémorale.

Sur le plan obstétrical, 10 sont des primigestes, 6 sont des multigestes, 4 ont eu au moins une crise vaso-occlusive pendant la grossesse, 3 avaient des antécédents de mort fœtale in utero, dont une dans un contexte de toxémie gravidique sévère avec HELLP Syndrome, 4 ont eu des avortements spontanés précoces et 2 des toxémies gravidiques.

Déroulement des grossesses : en début des grossesses la moyenne des taux de l'hémoglobine était de 9g/dl pour le groupe I et 8.6 g/dl pour le groupe II, en fin de grossesse cette moyenne était de 8.5 g/dl pour le groupe I et 11.3 g/dl pour le groupe II.

Concernant les transfusions, pour le groupe I, trois femmes ont été transfusées pendant la grossesse, en raison d'une anémie sévère avec une moyenne de trois culots. Elles ont été toutes transfusées au moment de l'accouchement et/ou en post partum pour compenser une anémie sévère ou pour traiter une hémorragie de la délivrance, avec une moyenne de

4.83 culots. la moyenne globale reçue est de 6.33 concentrés érythrocytaires.

Pour le groupe II, le terme moyen du début des transfusions est de 16 semaines d'aménorrhée, et la moyenne des concentrés érythrocytaires transfusés est de 12, seules 2 sur 10 ont nécessité une transfusion pendant l'accouchement pour hémorragie de la délivrance. La moyenne globale de concentrés érythrocytaires transfusés est de 14.

Le pourcentage de concentrés érythrocytaires phénotypés obtenus était de 64 % dans le groupe 2, alors qu'il n'était que de 16 % dans le groupe 1 (différence significative $p : 0.04$). La recherche d'agglutinines irrégulières n'a pu être faite que chez quatre de nos patientes en post partum tardif : elle était négative.

Aucun cas de mort maternelle n'est à déplorer dans les deux groupes ; la morbidité maternelle est exposée au tableau II. Le terme moyen de l'accouchement est de 36 SA pour le groupe I avec un accouchement prématuré à 32 SA (infection urinaire), et de 37 SA pour le groupe II avec un accouchement prématuré à 34 SA (pyélonéphrite aiguë). Nous avons réalisé quatorze accésariennes ; 2 dans chaque groupe (Tableau I).

En ce qui concerne la pathologie périnatale, nous avons noté : 4 cas de retard de croissance *in utero* (RCIU) pour le groupe I avec une mort fœtale in utero (MFIU) à 34 SA, et une infection néonatale ayant nécessité un séjour de 16 jours au service de néonatalogie. Alors que dans le groupe II nous avons noté 2 R.C.I.U. Pour le reste les scores d'apgar étaient constamment bons à la 10^e minute.

DISCUSSION

L'intérêt des transfusions prophylactiques pour réduire la morbidité maternelle et fœtale a fait l'objet de nombreuses publications (8-13), en revanche beaucoup d'auteurs contestent le caractère systématique des transfusions prophylactiques en évoquant les risques infectieux et immunologiques inhérents à ce geste (5, 6). Nous exerçons dans une région de forte prévalence de drépanocytose (Afrique centrale). Au début de notre expérience, nous nous sommes limités aux transfusions de nécessité compte tenu des risques infectieux très importants en milieu tropical (30 % des dons de sang) sont écartés du circuit du fait de la présence d'agents pathogènes (14). Cependant toutes ces femmes drépanocytaires, étaient déjà multitransfusées, et avaient eu besoin à un moment ou à un autre de la grossesse de transfusions. Celles-ci sont faites souvent dans un cadre d'urgence, rendant d'une part la disponibilité du sang plus difficile et d'autre part les risques infectieux et d'allo-immunisation plus importants. En plus des problèmes transfusionnels, dans cette pratique la morbidité materno-fœtale nous paraissait plus importante. Pour ces raisons, nous avons opté pour des transfusions systématiques prophylactiques pendant la grossesse. En collaboration avec le centre de transfusion sanguine, nous avons pu disposer de sang phénotypé pour les systèmes Rhésus et Kell et testé pour le VIH, hépatite C et B, la syphilis et l'HTLV. Nous n'avons eu à déplorer aucun accident transfusionnel grave, une seule transfusion a été arrêtée pour un épisode douloureux et fébrile.

Tableau I - Résumé des observations.

Tx HbS %	Tx HbF % grossesse	Hb début grossesse	Hb Fin grossesse	Nb concentrés transfusés	AG début Transfusions	AG Acc	Concentrés eryth Transfusés Acc/PP	Total concentrés transfusés	Mode d'acc	Complications grossesse	Complications accouchement	Nouveau né
Groupe I												
84	6	8	8	2	37	37	6	8	Césarienne	CVO	Endométrite CVO	RCIU
82	4	9	8.5	4	35 MFU	35 Déclenchée	2	6 basse	Voie CVO MFU	Toxémie	Endométrite	MFU
72	2	10	8.6	-	38	38	8	8	Voie basse	-	Hémorragie D Endométrite	-
79	<1	9	9.5	-	34	34 AP	4	4	Voie basse	Infection - urinaire	-	RCIU modéré
65	12	10	9.4	3	36	36	3	6	Césarienne	-	-	-
75	10	8	7.5	-	32	32 AP	6	6	Voie basse	Infection urinaire	-	RCIU et INN
Groupe II												
90	5.5	8	12	15	18	38	-	15	Voie basse	CVO	Endométrite	-
86	12	7.5	11	18	12	37	-	18	Césarienne	-	CVO	RCIU modéré
84	6	10	12	12	20	40	-	12	Voie basse	-	-	-
85	12	7	10	10	14	34	2	12	Voie basse	Pyélonéphrite	-	INN
78	10	8	10	12	18	38	-	12	Voie basse	-	-	-
68	16	9	1	10	20	39	-	10	Voie basse	-	-	-
92	3	10	12	12	14	36	14	26	Césarienne	Toxémie	Hémorragie D	RCIU
88	1	10	11	12	14	39	-	12	Voie basse	-	-	-
87	12	9	11	10	17	37	-	10	Voie basse	Infection urinaire	Endométrite	-
86	11	8	8	13	15	38	-	13	Voie basse	-	-	-

Tx : Taux, Hb: hémoglobine, F: Fœtale, AG: Age gestationnel, Acc : Accouchement, PP : post-partum

CVO: Crise vaso-occlusive, RCIU: Retard de croissance intra utérin, MFU: Mort fœtale in utero, INN: Infection néo-natale, D: Délivrance.

Tableau II - Morbidité maternelle.

	Crises vasoocclusives	Endométrites	Infections urinaires	toxémie	Durée séjour post partum
Groupe I 6 patientes	3	2	2 (dont 1 pyélonéphrite)	1	12 jours
Groupe II 10 patientes	2	2	2	1	8 jours

Toutes les femmes transfusées préventivement avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 10g/dl. Pour celles-ci l'accouchement a été abordé de façon plus sereine et les transfusions en urgence ont été considérablement réduites 2fois/10 pour le 2^e groupe contre toutes les femmes du premier groupe. Les complications retrouvées dans notre série (toxémie, infections, lithiase...) se répartissent dans les mêmes proportions que celles rapportées dans la littérature (15-18). Par contre nous n'avons noté aucun accident drépanocytaire grave (cardiaque ou pulmonaire). Notre série est certainement petite pour tirer des conclusions statistiques, néanmoins les transfusions prophylactiques systématiques ont changé notre approche de cette pathologie et nous ont permis de mener à bien 10 grossesses à très haut risque. Cette attitude peut sembler contradictoire : comment préconiser des transfusions en cette zone de forte prévalence infectieuse. C'est justement l'intérêt des transfusions programmées, où nous pouvons disposer de donneurs connus testés et suivis, ainsi que de sang phénotypé, ce qui limite grandement les risques immunologiques et infectieux.

CONCLUSION

La drépanocytose majeure reste une maladie grave qui occasionne une morbidité et une mortalité importantes chez les femmes enceintes. Le recours aux transfusions est presque constant en cours de grossesse, alors qu'autant les pratiquer en prophylaxie, les conditions de sécurité transfusionnelle sont alors meilleures et la morbidité materno-fœtale s'en trouve encore bien améliorée par l'association du bénéfice thérapeutique et de la sécurité transfusionnelle.

REFERENCES

- 1 - PERRONNE V, ROBERTS-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 - DE MONTALEMBERT M - Transfusions des patients avec hémoglobinopathies. *Transfu Clin Biol* 2000; **7** : 553-558.
- 3 - BACHIR D - Prise en charge des adultes drépanocytaires. *Pathol Biol* 1999; **47** : 39-45.
- 4 - GERMAIN S, BRAHIMI L, ROHRLICH P *et Coll* - la transfusion chez le drépanocytaire. *Pathol Biol* 1999; **47** : 46-54.
- 5 - CHARACHE SJ, NIEBYL J - Management of sickle cell anemia disease in pregnant patients. *Obstet Gynecol* 1980; **55** : 407-411.
- 6 - MILLER JM, HORGERE O, KEY TC - Management of sickle hemoglobinopathies in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; **141** : 237-241.
- 7 - WIN N, DOUGHTY H, TELFER P, WILD BJ, PEARSON TC - Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion* 2001; **41** : 323-328.
- 8 - SALQUEC, BERREBIA, ALIE-DARAM S *et Coll* - A propos de l'article « drépanocytose et grossesse » transfusions prophylactiques systématiques. *J Gynecol Obstet Biol Rep rod* 2001; **30** : 484.
- 9 - SALQUE C, BERREBIA, ALIE-DARAM S *et Coll* - Drépanocytose et grossesse « transfusions prophylactiques systématiques ». *J Gynecol Obstet Biol Rep rod* 2001; **30** : 160-165.
- 10 - RHIMIZ, MAPREAU L, ACHITE N *et Coll* - Drépanocytose majeure et grossesse. Transfusions prophylactiques systématiques: 13 cas. *J Gynecol Obstet Biol Rep rod* 1992; **21** : 701-704.
- 11 - BERKANE N, NIZAR J, DREUX B *et Coll* - Sickle Cell anemia and pregnancy. Complications and management. *Pathol Biol* 1999; **47** : 46-54.
- 12 - RADDER CM, STATIUS VAN ESP LW, KAGIE MJ - Sickle cell anemia during pregnancy. *Ned Tij Geneesk* 1998; **142** : 2530.
- 13 - PLANTE LA. Transfusion issues in gravidia with sickle cell anemia. *Obstet Gynecol* 1998; **92** : 702.
- 14 - ELASSAY - Bilan d'activité du centre national de transfusion sanguine, Libreville, Gabon. II^e journées médicales de la poly clinique El Rapha. Mai 2001, Libreville, Gabon.
- 15 - SUN PM, WILBRUN W, RAYNOR BD, JAMIESON D - Sickle cell disease in pregnancy : twenty years of experience at Gady Memorial hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184** : 1127-1130.
- 16 - FARON G, CORBISIER C, TECCOL L, VOKER A - First sickle cell crisis triggered by induction of labor in a primigravida. *Eur J Obstet Gynecol Rep rod Biol* 2001; **94** : 304-306.
- 17 - RAHIMY MC, GANGBO A, ADJOU R *et Coll* - Effect of active prenatal management on pregnancy outcome in sickle cell disease in an african setting. *Blood* 2000; **96** : 1685-1689.
- 18 - LEBORGNE-SAMUEL Y, JANKY E, VENDITELLIF *et Coll* - Sickle cell anemia and pregnancy : Review of 68 cases in Guadeloupe. *J Gynecol Obstet Biol* 2000; **29** : 86-93.