

RECOMMANDATIONS A L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE SANTE SUR LES ATTITUDES A AVOIR FACE A UNE FEMME ENCEINTE EXPOSEE AU RISQUE D'ETRE AS

I. INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine transmise selon le mode génétique autosomique récessif. L'hémoglobine usuelle est l'hémoglobine A. L'hémoglobine de la drépanocytose est l'hémoglobine S.

Les bonnes pratiques médicales indiquent que tout dépistage doit être précédé d'une information. Ainsi, c'est le sujet informé qui devrait demander le dépistage. La recherche de l'étude de l'hémoglobine drépanocytaire chez une femme enceinte ne devrait pas déroger à cette règle. L'informateur qui propose le dépistage de la drépanocytose doit impérativement accompagner sa démarche d'une information sur la maladie (voir ci-dessous, contenu de l'information).

Le dépistage de la drépanocytose fait appel à un test simple dit « étude de l'hémoglobine » ou, souvent en pratique courante, « électrophorèse de l'hémoglobine ». La réalisation de cet examen biologique est à la portée de tous les laboratoires d'analyses médicales ; il n'est pas soumis à la signature d'un consentement. Toute personne qui propose le dépistage de la drépanocytose doit avoir conscience qu'elle entre, avec son interlocuteur, dans une démarche dont elle devra assumer ensuite les conséquences. Elle doit être capable d'informer sur la maladie drépanocytaire et doit expliquer pourquoi il est éventuellement important de tester le conjoint pour savoir si le couple est à risque. Elle doit enfin savoir donner des informations simples au couple ou à la femme seule si le conjoint n'est pas joignable, sur le diagnostic de la maladie :

- chez le fœtus (diagnostic prénatal)
- chez le nouveau-né (diagnostic néonatal).

Les femmes exposées au risque d'être porteuses de la mutation de la drépanocytose sont celles dont l'origine géographique figure dans le **schéma 1**. En France en 2015, 40% des patients drépanocytaires sont originaires des Antilles-Guyane, 40% d'Afrique intertropicale et 20% du bassin méditerranéen, du Moyen orient et de l'Inde.

Tous les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge des femmes enceintes sont concernés par cette action de dépistage : médecins traitants, personnels des maternités (sage-femmes, médecins...), des P.M.I., des réseaux de périnatalité, etc...

II. PRESENTATION DE LA DREPANOCYTOSE

a/ L' hémoglobine de la drépanocytose

Chaque molécule d'hémoglobine (Hb) A contenu dans le globule rouge est composé de 2 chaînes α -globine et de 2 chaînes β -globine ; sa formule moléculaire est $\alpha_2\beta_2$. La chaîne β -globine est codée par 2 gènes portés par le chromosome 11.

L' Hb de la drépanocytose, dite HbS, résulte d'une mutation du gène β -globine ($\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$). Lorsqu'un gène β -globine porte cette mutation, le globule rouge contient autant d'HbA que d'HbS ; un tel sujet est dit hétérozygote AS ou « porteur sain AS » car les hétérozygotes sont bien portants. Lorsque les 2 gènes β -globine portent la même mutation drépanocytaire, le globule rouge ne contient que de l'HbS ; ce sujet, homozygote SS est atteint par la maladie drépanocytaire.

Lorsqu'un sujet porteur de la mutation S sur l'un de ses gènes β -globine est également porteur de la mutation codant pour l'HbC ou pour une hémoglobine thalassémique (Thal) sur son autre gène β -globine , il est dit hétérozygote composite SC ou S β -Thal. Les sujets SC ou S β -Thal sont également malades. Les formes génétiques de drépanocytose SS, SC et S β -Thal sont regroupées sous le terme de syndrome drépanocytaire majeur (SDM).

b/ La répartition géographique de la drépanocytose dans le monde

La drépanocytose n'est pas répartie de façon homogène dans le monde. Certaines zones géographiques sont particulièrement concernées en particulier, l'Afrique intertropicale, l'Inde, les Caraïbes. Ainsi, la drépanocytose concerne les populations noires mais aussi des populations blanches, notamment dans le bassin méditerranéen, le Moyen Orient et l'Inde.

La carte géographique montrant la distribution de la drépanocytose figure ci-dessous :

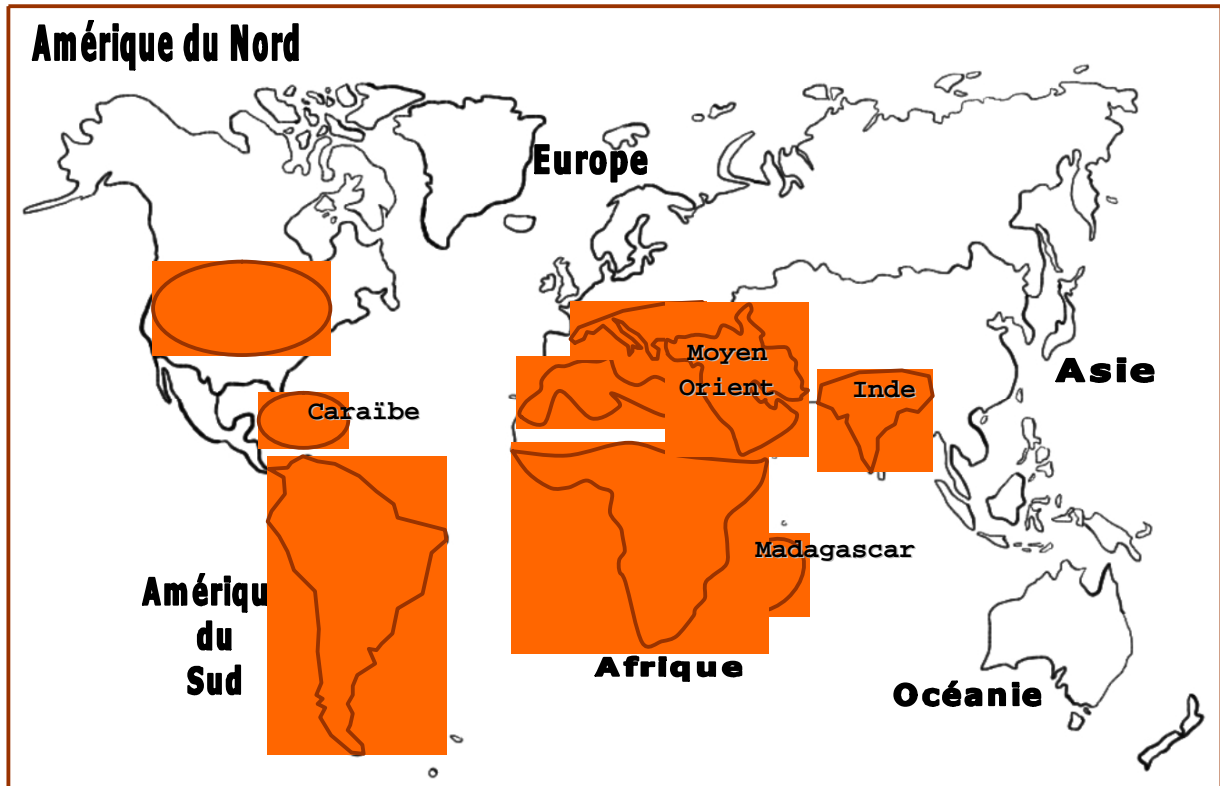


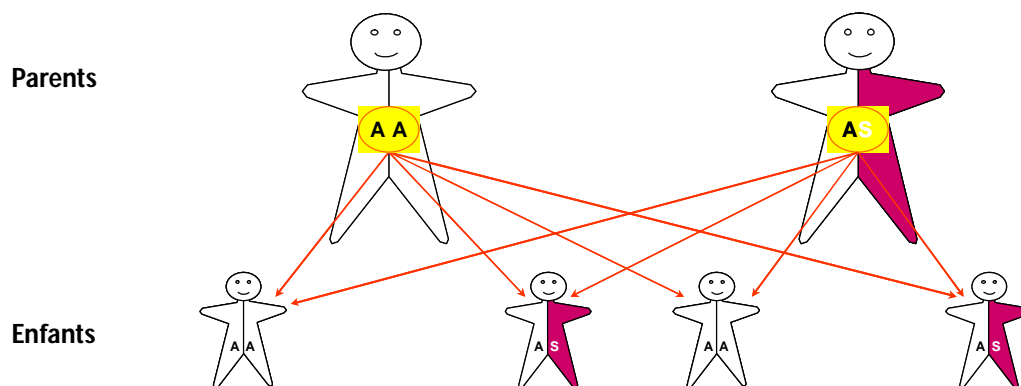
Schéma 1 : La drépanocytose dans le monde

Départements d'Outre Mer : Antilles, Guyane, Réunion ; Tous les pays d'Afrique Noire, Cap Vert ; Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord ; Inde ; Océan Indien : Madagascar, Ile Maurice, Comores ; Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc ; Pourtour méditerranéen : Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie ; Moyen Orient : Liban, Syrie, Yémen, Arabie Saoudite, Oman.

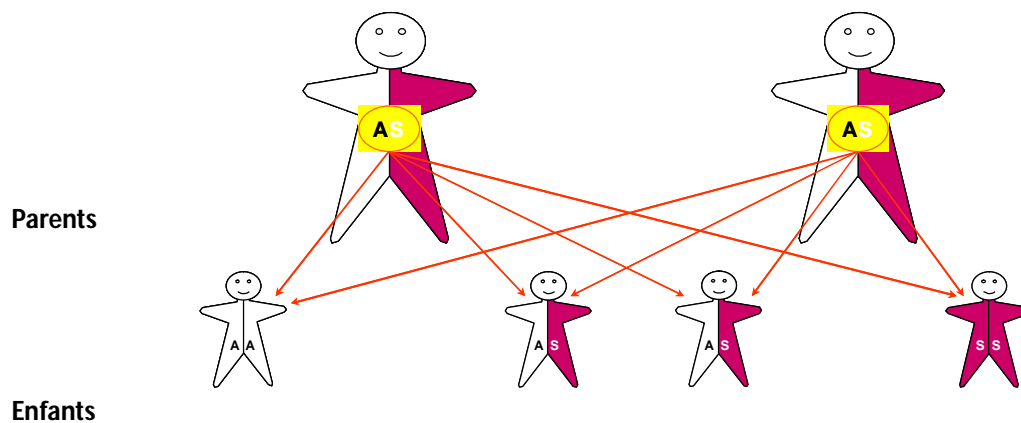
c / Explication de la transmission de la drépanocytose dans les familles

La drépanocytose se transmet sur un mode autosomique récessif. Un couple d'hétérozygotes AS et AS, AC ou Aβ-thal est exposé au risque à chaque grossesse de donner naissance à un enfant malade 1 fois sur 4. Le schéma 2 illustre le risque génétique auxquels sont exposés différents couples selon la nature de l'Hb dont ils sont porteurs :

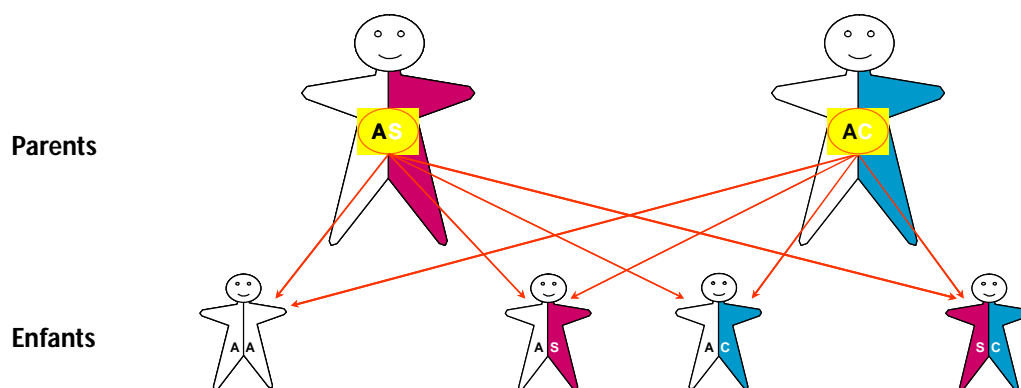
1 – Couple AA/AS



2 – Couple AS/AS



3 – Couple AS/AC



4 – Couple AS/A^lThal

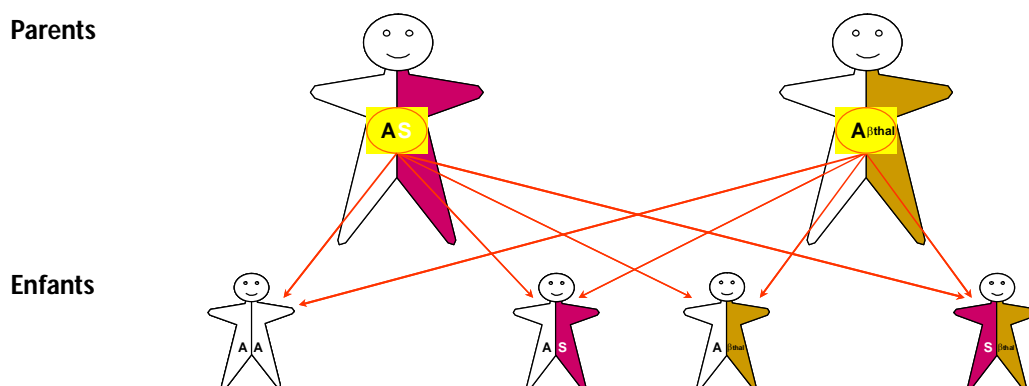


Schéma 2 : Transmission génétique de la drépanocytose

NB : Ce schéma ne montre pas le risque génétique auxquels sont exposés les malades atteints d'un SDM en fonction des Hbs dont leurs conjoints sont porteurs.

Exemple : couple SS/AS : risque 50% SS et 50% AS ; couple SC/AS : risque 25% SS, 25% SC, 25 AS et AC ; ect...

d / Principaux signes cliniques de la maladie drépanocytaire

Il existe plusieurs formes de SDM selon leur gravité. La plus sévère est la drépanocytose homozygote SS, la moins grave est la drépanocytose SC. Les formes S β -thalassémiques sont de gravité variable selon les patients.

Le suivi des enfants et des adultes se fait dans des centres hospitaliers spécialisés. La maladie est caractérisée par des complications aiguës et chroniques.

Les complications aiguës sont dominées en fréquences par les crises vaso-occlusives douloureuses (CVO) ; ensuite, viennent les infections bactériennes (à pneumocoques), les anémies aiguës et les accidents vaso-occlusifs graves définis par une atteinte organique précise, par exemple, une atteinte neurologique au cours des accidents vasculaires cérébraux (AVC), ou une atteinte pulmonaire au cours des syndromes thoraciques aiguës (STA).

Les complications chroniques concernent de nombreux organes, le rein (insuffisance rénale), l'œil (rétinopathie drépanocytaire), les os (nécrose osseuse), la peau (ulcères), le cœur (hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)), le poumon ...

Outre les traitements spécifiques de chaque complications énumérées ci-dessus, les traitements de fond de la maladie drépanocytaire sont :

- la transfusion sanguine (transfusion simple ou échange transfusionnel),
- l'hydroxyurée, une chimiothérapie efficace dans la prévention des CVOs et STAs notamment,
- la greffe de moelle allogénique, proposée chez l'enfant dans les formes graves de la maladie,
- la thérapie génique en cours de développement.

Cependant la maladie drépanocytaire reste grave et dans les conditions de prise en charge en France en 2015, la médiane d'espérance de vie est de 40-50 ans.

III. INFORMATIONS SPECIFIQUES A DONNER A UNE FEMME ENCEINTE EXPOSEE AU RISQUE DE DONNER NAISSANCE A UN ENFANT ATTEINT PAR LA MALADIE DREPANOCYTAIRE

Une femme porteuse du trait drépanocytaire AS risque d'avoir un enfant malade dans diverses situations :

- Le couple a déjà un enfant malade, le père de l'enfant est malade ou bien porteur du trait.

Si le couple risque d'avoir un enfant malade, il a 3 options :

1°/ *Attendre la naissance de l'enfant pour savoir s'il est atteint de la maladie drépanocytaire (diagnostic néonatal),*

2°/ *Demander un diagnostic prénatal pour savoir pendant la grossesse si l'enfant est atteint en vue d'une éventuelle interruption médicale de grossesse (IMG),*

3°/ *Conserver les cellules du sang de cordon en vue de les réimplanter après corrections chez un enfant atteint d'une forme grave de SDM (thérapie génique).*

a/ le diagnostic néonatal (DNN)

Le test est proposé à la naissance, à l'occasion du test de Guthrie sur papier. Il s'agit d'un dépistage ciblé. Sont prélevés les enfants pour lesquels :

- les deux parents (ou grands-parents) sont originaires d'une région à risque
- un seul des deux parents (ou grands-parents) si l'origine du conjoint n'est pas connu

- il existe des antécédents familiaux de SDM
- il existe un doute pour les trois critères précédents.

b / le diagnostic prénatal (DPN)

Le prélèvement génétique du fœtus est fait à l'occasion d'une biopsie de trophoblaste ou une amniocentèse. Ces examens consistent à faire une ponction dans l'utérus, sous contrôle échographique, en consultation externe. Ils sont indolores pour la femme et le risque de fausse couche est faible de l'ordre de 5 à 10 pour 1000 entre des mains spécialisées.

La biopsie de trophoblaste est la méthode de choix car elle se fait au premier trimestre de grossesse entre 11 et 12 semaines d'aménorrhée.

L'amniocentèse (ponction de liquide amniotique) ne peut se faire qu'à partir de 3 mois de grossesse (16 semaines d'aménorrhée).

Le délai entre le prélèvement et le résultat est d'environ 1 à 2 semaines, parfois moins, selon les situations. Le diagnostic prénatal est facultatif et ne peut se faire qu'après des consultations de génétique et d'obstétrique. Il est important que le couple puisse connaître les options possibles en cas de risques de diagnostic d'un syndrome drépanocytaire majeur et d'avoir le temps d'y réfléchir. Dans l'idéal, la discussion devrait avoir lieu avant de débiter la grossesse (pré-conceptionnelle) et si la femme est déjà enceinte, il faut consulter le plus tôt possible.

Trois options s'offrent au couple :

1/ Certains couples envisagent une interruption médicale de grossesse pour ne pas donner naissance à un enfant malade. Une telle demande est acceptée par les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal car il s'agit d'une maladie sévère et à ce jour incurable.

2/ Certains couples excluent l'option de l'interruption de grossesse.

3/ Beaucoup, ne savent pas comment il réagirait, l'un et l'autre. Ils peuvent être tentés par un diagnostic prénatal pour «savoir». Cette option est discutée en centres pluridisciplinaires de DPN.

c / Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

Cette méthode consiste à obtenir des embryons au laboratoire à partir de cellules germinales (ovules et spermatozoïdes) des parents en vue de réimplanter ceux qui ne sont pas atteints par la maladie drépanocytaire (embryons AA ou AS).

Le 04/02/2016

Rédigé par Robert GIROT et Aurélie STANISLAS
Services de Biothérapie et Génétique
Hôpital Necker-Enfants Malades
PARIS