

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie



Année universitaire : 2018 - 2019

N°183

**LE TRAIT DRÉPANOCYTAIRE (HbAS) AUGMENTE LE
RISQUE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE ET AGGRAVE SON
PRONOSTIC : A PROPOS DE L'ANALYSE D'UNE BASE DE
DONNÉES OBSTÉTRICALES DU CHU GABRIEL TOURÉ**

Présentée et soutenue publiquement le/..../2018 devant la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M^{lle} Aïssata Yamidjiri TOGO
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ÉTAT)

Jury

Président : Pr DIALLO Dapa A
Membre : Pr TRAORE Youssouf
Codirecteur : Dr SISSOKO Abdoulaye
Directeur : Pr TEGUETE Ibrahima

DÉDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

DIEU

Le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux et à son Prophète Mohamed (paix et salut sur lui) en signe de respect, de reconnaissance et de remerciement.

Mon père Adou Ansama Togo et ma mère Fatoumata Togo pour tout ce qu'ils ont consenti pour moi. Que Dieu leur prête longue vie.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont:

A mes parents qui m'ont soutenue tout au longtemps de mes études.

A mes chers et adorables frères et sœurs : Toumany dit Mamadou, Boureïma Adou, Abdoulaye, Harouna, Issa, Sidi, Moussa Gadourou, Mamadou, Mohamed, Younoussa, Oumou, Bintou Sama, Amsetou et Didière TOGO.

J'adresse mes vœux les plus sincères de bonheur, de santé et de succès. Que Dieu vous protège et vous garde!

A mes douces et tendres belles sœurs : Kaniba DEMBELE, Salimata TOGO, Madina TOGO, Mariam TOGO, Alimata CISSE et Garibou TOGO

Je dis merci pour vos délicieux plats et le respect accordé à ma modeste personne. Puisse Dieu vous accorder longévité et vous rendre heureuses.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

*A mes neveux et nièces : Ben, Papis, Ina, Nassira, Ina
fitini et junior TOGO*

Puisse Dieu vous accorder santé et longévité.

A ma grand-mère chérie Aïssata Yamidjiri TOGO

*Mes remerciements pour ses prières. Puisse Dieu lui prêter
longue vie, santé et bonheur.*

*A la mémoire de mes grand-pères et grand-mères :
Mamadou Ansama TOGO, Moussa Gadourou TOGO et
Binta Sama TOGO*

*Dont j'aurai tant souhaité la présence. Que leur âme
repose en paix.*

*A mes chers cousins et cousines : Bekai TOGO, Teïbou
TOGO, Nado TOGO, Garibou TOGO, Mariam TOGO, Mme
TELLY Maimouna BAMADIO, Aïssata BAMADIO, Aly
TOGO, Abou TOGO et tant d'autres...*

*Puisse le Tout Puissant vous garder toujours unis et
solidaires.*

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

*A mes chers oncles et leurs épouses : Mèrèwogou,
Fatoumata, Amadou et Binta TOGO*

*Merci pour votre soutien ! Que le bon Dieu vous garde
longtemps.*

A mon cher oncle : Feu Hamidou TOGO

*Dont les bénédictions et conseils m'ont toujours
accompagnés. Dors en paix cher oncle !*

*A mes tontons : Harouna TOGO, Tidiane TOGO, Adama
TOGO, Maké TOGO, Daouda TOGO et Soulemane TOGO*

Que Dieu vous prête longue vie, pleine de santé.

A mon cher Tonton : Feu Baboto BAH

*Avec qui j'aurai tellement aimé partager ce moment de
joie. Retrouve dans ce modeste travail, fruit de tes
bénédictions, l'expression de ma profonde gratitude.*

*A mes tantes : Aménata TOGO, Salimata TOGO, Lolo
TOGO, Oumou DIALLO et Madina TOGO*

*C'est le lieu de vous remercier infiniment pour votre
soutien moral, matériel et financier. Puisse Dieu vous
accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie.*

*A mes chers amis : Dr Salia Diarra, Mme SANGARE
Ami Coulibaly, Mme CISSE Amsetou ANSARY, Mme
DIAWARA Assan KONARE, Mme DIAKITE Salí
DIARRA, Mme SIDIBE Aminata Diarra*

À qui je reste redevable.

A La famille DICKO, COULIBALY et TOGO à Markala.

*Les mots me manquent pour vous remercier pour votre
hospitalité et votre soutien. Que Dieu vous accorde
longue vie, santé et bonheur.*

*A la famille SANGARE à Bamako, plus particulièrement
au Colonel à la retraite Cheicknè SANGARE*

*Tu as été plus qu'un père pour moi, tu as toujours cru en
moi. Avec toi, les mots me manquent pour t'exprimer ma
reconnaissance. Que ce travail soit le fruit de l'affection
et de la bienveillance que tu as consenti à mes études
universitaires. Puisse ALLAH te garder plus que possible
à nos côtés avec pleine de santé.*

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

*A tous mes enseignants du primaire et du secondaire et
particulièrement à monsieur Boubacar M Maïga pour
l'éducation et la formation donnée.*

*Mmes remerciements vont également à l'ensemble de mes
professeurs de cours, maîtres-assistants et à l'ensemble du
personnel de la FMOS.*

Au Pr Ibrahíma TEGEUTÉ

*Ma plus gratitude va à mon encadreur, pour sa
disponibilité et la confiance qu'il m'a accordées. J'ai
profité pendant longtemps de votre savoir-faire au cours
de nombreuses années. J'aimerais aussi vous remercier
pour vos exigences pour le travail bien fait et vos
précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce
travail. Qu'Allah vous donne une bonne santé et une
longue vie pour que nous puissions toujours profiter de
vos connaissances. Amen !*

Au Dr Abdoulaye SISSOKO

*Je vous remercie d'avoir bien voulu accepter de codiriger
cette thèse.*

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

*A Fatoumata TOUNKARA, MSc., PhD (C) épidémiologie
Trouve ici l'expression de mes remerciements pour avoir
bien voulu participer activement à l'élaboration de ce
document. Votre capacité intellectuelle, votre simplicité
et surtout votre rigueur dans le travail bien fait font de
vous une femme remarquable et respectueuse. Vous êtes
un modèle pour moi. Puisse le Tout Puissant vous
accorder longue vie et beaucoup de santé. Amen!*

Au Dr Soumaïla SANOGO

*Je tiens à te remercier du fond du cœur pour le sacrifice
et l'implication personnel que tu as fait pour que ce
travail soit une réussite. Tes connaissances en
informatique et ta capacité de manipuler les données font
de toi une personne spéciale. Bonne carrière et longue vie
!*

*A nos chers Maîtres : Pr Nianny MOUNKORO, Pr
Youssof TRAORE, Dr Siaka SANOGO, Dr FANE, Dr
Amadou BOCOUM, Dr WANE Assitan N'diaye*

*Nous avons beaucoup appris à vos côtés et nous prions
Dieu de vous donner une longue vie, pleine de santé pour
que vous puissiez continuer à nous enseigner.*

A tous les DES de la gynécologie et d'Obstétrique

Merci pour vos conseils et la formation donnée, en particulier à Dr Sidy TRAORE qui a été notre guide et protecteur dans le service. Que le bon Dieu réalise tous vos rêves. Amen !

A toutes les Sages-Femmes, Infirmières et aux Garçons de salle du service de gynécologie et d'obstétrique du CHU Gabriel TOURE

Merci pour votre franche collaboration, plus particulièrement à notre ancienne major feu tante Oumou SANGARE qui vient de nous quitter prématurément. Que ton âme repose en paix. Amen !

A tous les internes du service de gynécologie et d'obstétrique du CHU Gabriel Touré : Daniel DEMBELE, Moussa DIARRA, Cheïck Hamala CISSOKO, Bouroulaye DIAWARA, Mohamoude CISSE, Dado KASSE et tant d'autres, etc.

Ce fut un plaisir de partager tous ces moments en votre compagnie. Merci pour votre collaboration.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

*A mes chers promotionnaires: Dr Matènè SACKO, Dr
Amos KODIO, Dr Malado GAMBY, Dr Bintou SANOGO
OUATTARA et Dr Félix THÉRA*

*Veillez recevoir mes sincères remerciements et
reconnaissances pour vos conseils et vos aides envers ma
modeste personne.*

*Afin de n'oublier personne, mes vifs remerciements
s'adressent à tous ceux qui ont participé à ma formation
et qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.*

Hommage aux membres du jury

A notre Maître et Président du jury :

Professeur Dapa Ali DIALLO

- *Professeur titulaire en Hématologie à la FMOS*
- *Chef de service de l'Héмато-Oncologie du CHU du point G*
- *Directeur du CRLD*
- *Président de la Société Malienne d'Héмато-Oncologie*
- *Président du collège Scientifique en science de la santé de l'académie des sciences du Mali*
- *Membre de Société Française de l'Hémato-Oncologie*
- *Enseignant-chercheur.*

Cher Maître, Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations. L'intégrité, l'assiduité, le sens élevé de la responsabilité, l'amour du travail bien fait sont des qualités que vous incarnez et qui force en vous le respect et admiration de tous. Qu'il nous soit permis en ce jour solennel de vous rendre un vibrant hommage pour tout ce que vous faites pour le progrès de la médecine en général et votre combat dans la lutte contre la drépanocytose en particulier. Veuillez accepter ici cher maître, l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

A notre Maître et membre du jury :

Professeur Seydou DOUMBIA

- *Professeur titulaire en santé publique à la FMOS*
- *Doyen de la FMOS*
- *Directeur du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC)*
- *Enseignant chercheur*

Cher Maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous avons été très impressionnés par votre modestie, votre leadership, vos critiques et suggestions ont permis d'améliorer la qualité scientifique de ce travail. Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre profonde admiration.

A notre Maître et membre du jury :

Professeur Youssouf TRAORE

- *Maître de conférences Agrégé en gynécologie obstétrique à la FMOS*
- *Responsable de la Prévention de la Transmission Mère Enfant du VIH (PTME) au Mali*
- *Président de la Société Malienne de Gynécologie Obstétrique (SOMAGO)*
- *Vice Président de la Société Africaine de Gynécologie Obstétrique (SAGO)*
- *Membre de la société de chirurgie du Mali (SOCHIMA)*
- *Enseignant-chercheur*

*Gynécologue Obstétricien de classe exceptionnelle,
Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger
cette thèse malgré vos multiples et importantes
occupations. Vous êtes pour la nouvelle génération
d'apprenant une source d'espoir et un modèle à suivre.
Que Dieu le Tout Puissant, vous donne santé et longévité
en fin que plusieurs générations d'apprenant puissent
bénéficier de la qualité de votre enseignement.*

A notre Maître et Codirecteur de thèse :

Dr Abdoulaye SISSOKO

- *Maître-assistant en Gynécologie Obstétrique à la FMOS*
- *Ancien interne des hôpitaux du Mali*
- *Chef de service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital Mère-Enfant le «Luxemburg»*
- *Chef de service de Gynécologie Obstétrique de la garnison militaire de Kati*
- *Secrétaire Général Adjoint de la Société Africaine de Gynécologie Obstétrique (SAGO)*
- *Lieutenant des forces armées du Mali*

Cher Maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de codiriger ce travail. C'est avec patience et amour que vous avez suivi cette thèse. Nous avons été très impressionnés par l'étendue de vos connaissances et de votre disponibilité. Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Ibrahima TEGUETE

- *Maître de conférences Agrégé en gynécologie obstétrique à la FMOS*
- *Secrétaire général de la société Africaine de Gynécologie Obstétrique (SAGO)*
- *Membre de la Société Malienne de Gynécologie Obstétrique (SOMAGO)*
- *Point focal du dépistage du cancer du col de l'utérus*
- *Enseignant-chercheur*

Professeur émérite,

Vous nous avez enseigné l'amour de la Gynécologie Obstétrique. C'est avec patience et disponibilité que vous avez dirigé ce travail. Nous sommes très fiers d'être compté permis vos élèves. Les mots nous manquent pour vous exprimer en cet instant solennel l'expression de notre profonde gratitude.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	ii
REMERCIEMENTS	iii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xix
LISTE DES TABLEAUX	xxi
LISTE DES FIGURES	xxii
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général :	3
2.2. Objectifs spécifiques :	3
3. GÉNÉRALITÉS	4
3.1. La drépanocytose :	4
3.1.1. Épidémiologie de la drépanocytose :	11
3.2. Le trait drépanocytaire :	14
3.2.1. Définition :	14
3.2.2. Répartition géographique :	14
3.2.3. Historique des méthodes diagnostiques :	19
3.2.4. Physiopathologie :	21
3.2.5. Morbidité associée au trait drépanocytaire :	32
3.3. Trait drépanocytaire et grossesse	45
3.3.1. Prévalence du trait drépanocytaire chez les femmes enceintes :	45
3.3.2. Anatomie pathologique du placenta chez les gestantes drépanocytaires hétérozygotes	46
3.3.3. Pronostic maternel :	49
3.3.3.1. Morbidité maternelle	50
3.3.4. Pronostic foetal :	59
3.3.4.1. Morbidité périnatale :	59
3.3.4.2. Mortalité périnatale :	66
4. MÉTHODOLOGIE	70

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

4.1. Lieu de l'étude :.....	70
4.2. Type d'étude :.....	70
4.3. Population de l'étude :.....	70
4.4. Échantillonnage :.....	70
4.4.1. Critères d'inclusion :.....	70
4.4.2. Critères de non inclusion.....	71
4.5. Collecte des données :.....	71
4.5.1. Source de données :.....	71
4.5.2. Collecte des données sociodémographiques, cliniques et antécédents obstétricaux	71
4.5.3. Collecte des données médicales :.....	74
4.5.3.1. Typage de l'hémoglobine :	74
4.6. Définitions opérationnelles :	75
4.7. Analyse statistique :.....	76
□ Traitement des données manquantes :.....	88
5. RÉSULTATS.....	90
5.1. Fréquence du trait drépanocytaire au CHU Gabriel Touré	90
5.2. Évolution de la prévalence du trait drépanocytaire.....	90
5.3. Profil sociodémographique et les antécédents obstétricaux des gestantes	92
5.4. Profil clinique des gestantes ayant bénéficié de l'électrophorèse pour la période du 1 ^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2013.....	94
5.5. Pronostic maternel.....	100
5.5.1. Morbidité maternelle chez les mères pré-éclamptiques.....	100
5.5.2. Mortalité maternelle chez les mères pré-éclamptiques.....	101
5.6. Pronostic fœtal.....	101
5.6.1. Morbidité périnatale	101

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

5.6.2. Mortalité	102
6. DISCUSSIONS	105
Conclusion :	115
7. RECOMMANDATIONS	117
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	118
9. FICHE SIGNALÉTIQUE	140
10. SERMENT D'HIPPOCRATE	143

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
CIVD	: Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CPD	: Citrate Phosphate Dextrose
CPN	: Consultation Périnatale
DPG	: 2,3-diphosphoglycérates
HbA1	: Hémoglobine A1
HbA2	: Hémoglobine A2
HbAS	: Hémoglobine AS
HbF	: Hémoglobine fœtale
HbS	: Hémoglobine S
HbSS	: Hémoglobine SS
HbSC	: Hémoglobine SC
HbD-punja	: Hémoglobine SD
HbSE	: Hémoglobine SE
HbSO ^{Arab}	: Hémoglobine SO Arabe
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count
HO-1	: Hème oxygénase-1
HTA	: Hypertension artérielle
IMC	: Indice de Masse Corporelle
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odd Ratio
P. falciparum	: Plasmodium falciparum
PHHF	: Persistance Héritaire de l'hémoglobine Fœtale
RDC	: République Démographique du Congo

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

RR	: Risque Relatif
SA	: Semaine d'Aménorrhée
S β -thal	: Syndrome β -thalassémie
TA	: Tension Artérielle
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VIF	: Variance Inflation Factor

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Spectre des troubles drépanocytaires	7
Tableau II: Conceptions annuelles affectées par la drépanocytose dans les régions de l'OMS [5].	12
Tableau III: Résumé des estimations régionales annuelles prédites de l'hémoglobinopathie AS	18
Tableau IV: Complications associées au trait drépanocytaire.....	44
Tableau V: Associations entre l'hypertension artérielle gestationnelle/ pré-éclampsie et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature	51
Tableau VI: Associations entre l'infection urinaire, l'anémie et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature	56
Tableau VII: Association entre l'accouchement prématuré, le petit poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin et le trait drépanocytaire dans la littérature	61
Tableau VIII: Associations entre la mortalité périnatale et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature	67
Tableau IX : Les variables retenues dans l'étude	72
Tableau X: Caractéristiques sociodémographiques et antécédents obstétricaux des gestantes ayant effectué l'électrophorèse.	93
Tableau XI : Profils cliniques, maternels et fœtaux des gestantes en fonction du trait drépanocytaire chez les gestantes ayant effectué l'électrophorèse. .	95
Tableau XII : Association entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie auprès des gestantes admises au CHU Gabriel Touré selon le modèle de régression logistique.	97
Tableau XIII : Association entre le taux d'hémoglobine S et la pré-éclampsie : dose – réponse selon le modèle multivarié de régression logistique.....	98
Tableau XIV : Estimation des effets totaux, directs et indirects de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie chez les gestantes admises au CHU Gabriel Touré : analyse de médiation selon le modèle multivarié de régression logistique.	99
Tableau XV : Facteurs influençant le décès périnatal chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptique selon un modèle multivarié de régression logistique.....	103

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Transmission génétique du trait drépanocytaire et de la drépanocytose majeure.....	6
Figure 2 : Répartition géographique de la fréquence d'HbS dans le monde.	11
Figure 3 : Répartition des différentes variantes de l'hémoglobine pour 1000 conceptions selon la région africaine de l'OMS.....	14
Figure 4 : Changements morphologiques des globules rouges dans l'anémie falciforme.	22
Figure 5 : La physiopathologie de la drépanocytose majeure.	25
Figure 6 : Propriétés mécaniques des globules rouges témoins (HbAA) et anormaux (HbAS) mesurées dans un test.	28
Figure 7 : Propriétés mécaniques mesurées à partir de 5 échantillons sains / témoins (rouge) et 5 échantillons d'HbAS (bleu).	30
Figure 8 : Fréquence d'hémoglobinopathie AS dans les travaux de dépistage néonatal de la drépanocytose en Afrique subsaharienne.....	45
Figure 9 : Villosités à terme	47
Figure 10 : Capillaires congestifs.....	47
Figure 11 : Aspect inhabituel des hématies maternelles, en « grain de riz », dans la chambre intervillieuse.	48
Figure 12 : Hématies en « faucille » ou « grain de riz » dans la chambre intervillieuse, hématies fœtales normales.	48
Figure 13 : Hématies maternelles et hématies fœtales.	49
Figure 14 : Graphe Acyclique Dirigé (DAG) de la relation causale entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie.....	80
Figure 15 : Graphe acyclique dirigé de la relation causale entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie passant par le médiateur (néphropathie)87	
Figure 16 : Évolution de la prévalence du trait drépanocytaire chez les gestantes admises au CHU GT 2003 – 2013.	91
Figure 17 : Fréquence du type de grossesse selon le profil d'hémoglobine	92
Figure 18 : Prévalence des complications chez les gestantes pré-éclamptiques et porteuses du trait drépanocytaire.	100
Figure 19 : Morbidité périnatale des nouveau-nés des mères pré-éclamptiques avec trait drépanocytaire.....	101

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

1. INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie; c'est la maladie génétique la plus répandue dans le monde, et principalement en Afrique au Sud du Sahara [1-3]. Elle affecte environ 25 millions de personnes dans le monde et près de 300 000 naissances chaque année [3-5].

Le trait drépanocytaire correspond à la forme hétérozygote de la maladie dont le nombre de porteurs est estimé à environ 300 millions dans le monde [6-8]. Sa prévalence est plus élevée en Afrique subsaharienne où les valeurs oscillent entre 1% à 40% (Sud à l'Ouest) [9-17]. Au Mali, le nombre du porteur du trait drépanocytaire se situe au tour de 12% avec des fréquences variables du nord au sud allant de 6,1% pour les régions du nord pour atteindre 15 à 20% dans certaines régions du sud [17, 18].

La grande majorité du corps médical considère le trait drépanocytaire comme une maladie bénigne sans complications majeures. Cependant, les études récentes montrent que des crises de falciformation peuvent se produire dans des conditions bien particulières comme l'anémie extrême, la déshydratation, l'hyperviscosité, l'acidose, etc., [19, 20]. Eu égard à la fréquence élevée de cette anomalie, son association avec la grossesse n'est pas rare. De plus en plus d'auteurs rapportent de potentielles complications en cas d'association entre la grossesse et le trait drépanocytaire [20, 21]. Les principales complications rapportées dans la littérature sont entre autres, la pré-éclampsie, l'endométrite, les infections urinaires, le petit poids de naissance, la mort fœtale intra utérin, l'accouchement prématuré et le décès néonatal [20-28]. La pré-éclampsie, pathologie grave spécifique de la grossesse, a fait l'objet de travaux chez les traits drépanocytaires chez trois

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

principaux auteurs [22, 23, 29]. Cependant, il n'existe pas de consensus en ce qui concerne les résultats (ou conclusions) de différents auteurs. Ainsi, dans le but de contribuer à générer des informations sur cette association d'une part et d'autre part de combler le gap lié au déficit d'information spécifique à notre pays, nous avons initié le présent travail. Ainsi, nous nous sommes fixés comme objectifs ce qui suit :

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Évaluer l'effet du trait drépanocytaire (HbAS) au cours de la période gravido-puerperale dans le département de Gynécologie et d'Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré.

2.2. Objectifs spécifiques :

1. Déterminer l'évolution de la fréquence du trait drépanocytaire chez les gestantes admises dans le service.
2. Explorer l'association causale entre le trait drépanocytaire et la survenue de la pré-éclampsie.
3. Préciser l'influence du trait drépanocytaire sur le pronostic materno-fœtal en cas de pré-éclampsie.
4. Explorer le mécanisme par lequel les pathologies rénales jouent le rôle de médiation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. La drépanocytose :

Définition de la drépanocytose :

La drépanocytose également appelée anémie falciforme est une maladie génétique (à transmission autosomique récessive) due à une mutation d'un gène de la chaîne β où l'acide glutamique à la position 6 est remplacé par la valine ($\beta 6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$) sur le chromosome 11 [2]. Cette mutation est à l'origine de la production d'une hémoglobine anormale appelée l'hémoglobine S (HbS).

Biochimie de l'hémoglobine :

L'hémoglobine est un tétramère formé de deux sous-unités de globine. Chez l'adulte, elle est composée de deux chaînes α -globines et deux chaînes β -globines (hémoglobine A1 [HbA1]), chacune liée à une molécule de l'hème. L'hémoglobine fœtale est composée de deux chaînes α -globines et deux chaînes γ -globines [30]. Les gènes codant pour les chaînes α -globines sont localisés sur le chromosome 16, et ceux codant pour les chaînes β et γ sont sur le chromosome 11 [31]. L'hémoglobine A2 (HbA2), qui comprend deux chaînes α -globines et deux chaînes δ -globines, représente 2% - 3% de l'hémoglobine adulte [32]. La δ -globine est codée par le gène δ situé sur le chromosome 11 entre les gènes γ et β [31].

Classification de la drépanocytose :

À ce jour, il existe plusieurs génotypes de la drépanocytose que sont :

- La forme homozygote (SS) : le sujet hérite d'un gène anormal HbS de chaque parent. C'est l'une des formes les plus sévères responsables du syndrome drépanocytaire majeur [5].
- La forme hétérozygote composite d'HbS est composée de différentes combinaisons entre autres, HbSC , HbSD-punjab et HbSO^{Arab} et la β -thalassémie (S β -thal). Ces formes sont également responsables du syndrome drépanocytaire majeur. Leurs fréquences sont respectivement de 70% (SS) ; 25% (SC) et 5% (S β thal) [18].
- La forme hétérozygote de l'hémoglobine AS (HbAS) aussi appelée porteur sain ou trait drépanocytaire est caractérisée par la présence de l'HbA et l'HbS (héritée de l'un des deux parents) [5]. La Figure n°1 représente le mode de transmission génétique du trait drépanocytaire et la drépanocytose majeure [2].

Le Tableau I présente un résumé des différentes variantes de la drépanocytose.

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

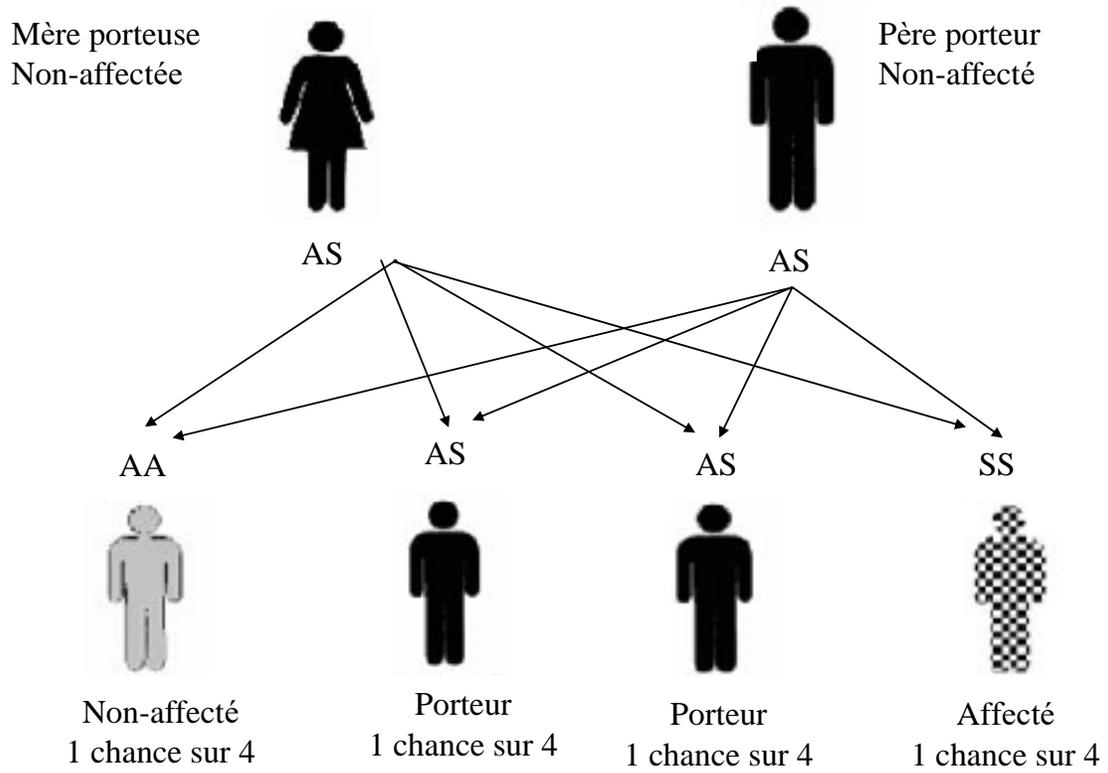


Figure 1 : Transmission génétique du trait drépanocytaire et de la drépanocytose majeure. Adaptée à partir de l'article de Creary *et al.*, [2].

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau I: Spectre des troubles drépanocytaires

Maladie	Mutation génétique	Produit d'hémoglobine	Manifestations cliniques
HbSS (Anémie falciforme ou drépanocytose majeure)	Homozygote : substitution de l'acide glutamique par la valine à la position 6 sur la chaîne de la β -globine.	HbS Variable pour HbF	Anémie modérée à sévère, épisodes vaso-occlusifs, accident vasculaire cérébral (AVC), syndrome thoracique aigu, priapisme, maladie hépatobillaire, infarctus splénique, infections potentiellement mortelles, néphropathie, rétinopathie. Diminution de l'espérance de vie.
HbAS (Trait drépanocytaire)	Hétérozygote pour la mutation drépanocytaire et hémoglobine normale (HbA).	HbA > HbS	Pas d'anémie et généralement pas d'autres symptômes. Rarement : hématurie, infection des voies urinaires et infestations spléniques ; très rarement (avec des conditions extrêmes, par exemple une altitude élevée, un effort physique extrême, une pneumonie) : des symptômes de drépanocytose majeure. Espérance de vie normale.
HbSC (Falciforme, maladie d'HbSC)	Hétérozygote pour la mutation drépanocytaire et la mutation C (lysine à la position 6 de la	HbS = HbC	Mêmes manifestations cliniques que la drépanocytose majeure, mais

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

Maladie	Mutation génétique	Produit d'hémoglobine	Manifestations cliniques
	chaîne β -globine). HbS peut polymériser avec HbC, mais le fait avec moins d'affinité qu'avec une autre HbS.		significativement plus modérées. Espérance de vie 60 – 68 ans.
HbS–β-thal	Hétérozygote pour la mutation drépanocytaire et les mutations de la β -thalassémie lesquelles entraînent une diminution (β^+ -thalassémie) ou une absence (β^0 -thalassémie) des chaînes de β -globine normale.	(1) HbS avec ou sans HbA (β^0) (2) HbS > HbA (β^+) HbF et HbA2 variables	La sévérité des manifestations cliniques est inversement corrélée avec la quantité d'HbA et HbF fabriquées. $S\beta^+$ -thalassémie : manifestations cliniques modérées et peuvent être aussi modérées que celles observées avec le trait drépanocytaire. $S\beta^0$ -thalassémie : mêmes manifestations cliniques que la drépanocytose majeure.
HbS–PHH (Anémie falciforme, persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale)	Homozygote pour la mutation drépanocytaire avec des mutations associées ou non à une délétion qui augmente l'HbF.	HbS HbF : 20% - 30%	Pas de symptôme, car HbF et HbS ne peuvent pas polymériser.
HbSE (Falciforme, maladie HbSE)	Hétérozygote pour la mutation drépanocytaire et la mutation E (remplacement de l'acide glutamique par la lysine à la position 26 de la chaîne β -globine). HbS peut polymériser avec HbE, mais le	HbS HbE : 30%	Anémie modérée, pas de symptôme. HbE ne polymérise pas.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Maladie	Mutation génétique	Produit d'hémoglobine	Manifestations cliniques
	fait avec moins d'affinité qu'avec une autre HbS.		
HbSD (Falciforme, HbSD)	Hétérozygote pour la mutation drépanocytaire et la mutation D (remplacement de l'acide glutamique par la glutamine à la position 121 de la chaîne β -globine). HbS peut polymériser avec HbD, mais le fait avec moins d'affinité qu'avec une autre HbS.	HbS HbD	Anémie modérée, symptômes modérés de la drépanocytose majeure : la plus modérée des syndromes drépanocytaires symptomatiques sauf si les mutations d'HbS et d'HbD se trouvent sur le même allèle.
HbSO^{Arab} (Falciforme, HbSO^{Arab})	Hétérozygote pour la mutation drépanocytaire et la mutation O (remplacement de l'acide glutamique par la lysine à la position 121 de la chaîne β -globine). HbS peut polymériser avec HbO, mais le fait avec moins d'affinité qu'avec une autre HbS.	HbS HbD	Anémie et symptômes de la drépanocytose majeure ; impossible à distinguer de la drépanocytose majeure.
HbS-α-thal (Drépanocytose majeure, α-Thalassémie)	Homozygote pour la mutation drépanocytaire avec des mutations qui entraînent une diminution (trait ou α^+ -Thalassémie) ou une absence (α^0 -thalassémie) des chaînes α -globines.	HbS	Symptômes de la drépanocytose majeure, mais modérés. Les symptômes sont modérés, car il y a moins de formation d'HbS en raison de la faible disponibilité de α -globine ; la concentration de l'HbS est diminuée, réduction

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

Maladie	Mutation génétique	Produit d'hémoglobine	Manifestations cliniques
			de la falciformation des globules rouges.

Source : Tableau de l'article Madigan C *et al.*, [33].

3.1.1. Épidémiologie de la drépanocytose :

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde [34], particulièrement en Afrique Subsaharienne [3]. Il existe peu de données sur le nombre exact des personnes porteuses d'HbS dans le monde. On estime qu'au moins 5,2% de la population mondiale (et plus de 7 % des femmes enceintes) sont porteuses d'un variant d'HbS.

Sur la base de la carte globale de prévalence de la drépanocytose publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et d'autres données, le nombre de personnes porteuses d'anomalies HbS a été estimé à environ 20 à 25 millions d'individus, parmi lesquels 12 à 15 millions vivent en Afrique subsaharienne, 5 à 10 millions en Inde et environ 3 millions sont répartis dans différentes parties du monde [3, 4]. La répartition géographique de la fréquence d'HbS est représentée sur la Figure n°2.

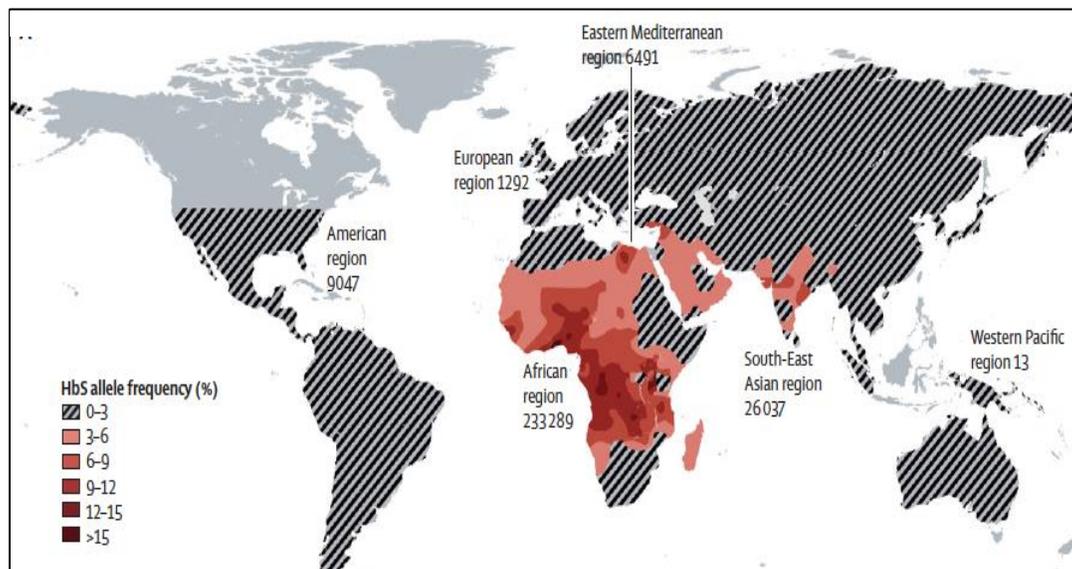


Figure 2 : Répartition géographique de la fréquence d'HbS dans le monde. Cette carte montre la distribution de l'allèle HbS. Elle a été construite à partir des données numérisées provenant de l'article Cavalli-Sforza *et al.*, [35]. Les chiffres indiquent les estimations du nombre annuel d'individus affectés par HbSS, HbSC et HbS / β -thalassémie dans les régions de l'OMS [3, 36].

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Par ailleurs, plus 300 000 bébés naissent chaque année avec une hémoglobinopathie majeure (hémoglobine SS), parmi lesquels environ 85% sont recensés en Afrique Subsaharienne (Tableau II).

Tableau II: Conceptions annuelles affectées par la drépanocytose dans les régions de l'OMS [5].

Région	Nombre
Région d'Africaine	233 289
- Nord	181
- Ouest	167 224
- Centre	40 668
- Est	25 184
- Sud	11
Région Américaine	9 047
- Nord	2 637
- Centre	175
- Caraïbes	3 333
- Sud	2 902
Région Méditerranéenne Est	6 491
- Afrique du Nord	1 456
- Afrique de l'Est	8
- Asie de l'Ouest	4 479
- Asie centrale	547
Région Européenne	1 292
- Nord	429
- Ouest	387
- Sud	204
- Est	0
- Asie centrale et Sud	0
- Asie de l'Ouest	272
Région de l'Asie du Sud-Est	26 037
- Sud-central	26 037
- Sud-Est	0
Pacifique de l'Ouest	13
- Asie du Sud	0
- Asie du Sud-Est	0
- Mélanésie, Micronésie, Polynésie	0
	13

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Région	Nombre
- Australie et Nouvelle-Zélande	
Monde	276 168

Comme mentionné plus haut, l'Afrique au Sud du Sahara reste la région la plus touchée par cette affection [37]. Aussi, note-t-on une forte variation géographique des différentes variantes de la drépanocytose selon les pays (Figure n°3). En effet, la forme SS est prédominante dans certains pays comme l'Angola, le Burundi, la République du Centre Afrique, le Congo, la République Démographique du Congo (RDC), la Guinée équatoriale, le Gabon, la Guinée, le Kenya, l'Ouganda, la Zambie, la Tanzanie et le Zimbabwe.

Une grande fréquence de la forme S β -Thal est retrouvée au Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Mali, Niger et Togo. Aussi, retrouve – t – on également la forme SC au Bénin, Mali, Burkina Faso, Ghana, Niger, Nigéria et Togo [38].

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

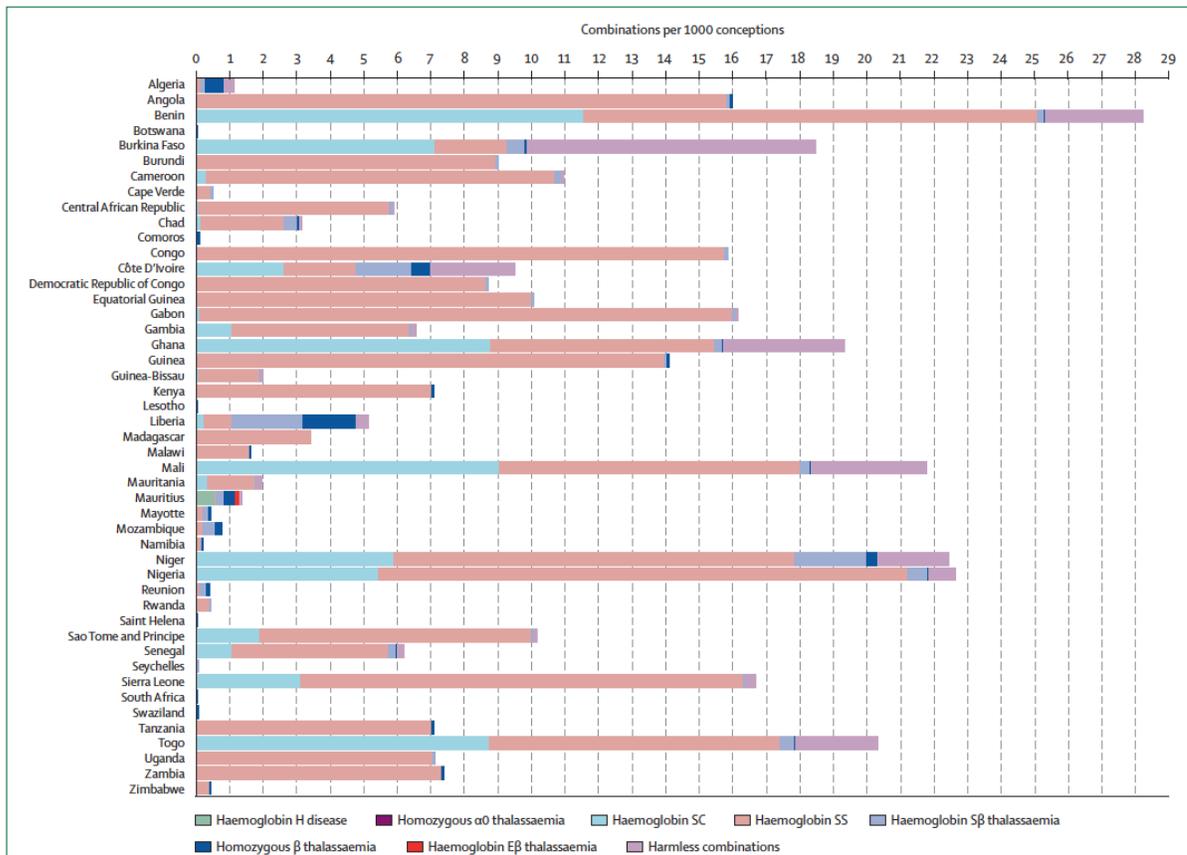


Figure 3 : Répartition des différentes variantes de l'hémoglobine pour 1000 conceptions selon la région africaine de l'OMS.

Source : article Ramakrishnan *et al.*, [38].

3.2. Le trait drépanocytaire :

3.2.1. Définition :

Le trait drépanocytaire aussi appelé hémoglobinopathie AS est la forme hétérozygote de la drépanocytose ; il est caractérisé par la présence d'un gène d'HbA normal provenant de l'un des parents et d'un gène muté anormal, l'HbS provenant de l'autre parent [39].

3.2.2. Répartition géographique :

Le trait drépanocytaire est une hémoglobinopathie très fréquente dans le monde. On estime que 300 millions de personnes sont porteuses de cette

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

anomalie, avec une plus grande proportion concentrée en Afrique subsaharienne et dans la région méditerranéenne [6-8].

Aux États-Unis, 6% à 9% de la population afro-américaine et 0,01% à 0,05% de la population restante (principalement les descendances indiennes, hispaniques et méditerranéennes) sont porteuses du trait drépanocytaire [40, 41]. Les données du programme de dépistage néonatal en Californie rapportent une incidence du trait drépanocytaire d'environ 7,9 pour 100 000 naissances vivantes [42].

En France, on estime que 1,8% de l'ensemble des nouveau-nés sont porteurs de l'hémoglobinopathie AS [1]. Chaque année, on dépiste plus 250 cas de syndrome drépanocytaire en France métropolitaine.

Au Royaume-Uni, une étude réalisée en Angleterre en 1999 montre qu'environ 3000 nouveaux cas de trait drépanocytaire sont enregistrés (0,47%) chaque année [43].

Les prévalences les plus élevées de cette affection se retrouvent en Afrique avec des valeurs variant entre 10% et 40% en Afrique équatoriale ; 1% à 2% en Afrique du Nord ; et moins de 1% en Afrique du Sud [9].

En Afrique de l'Est notamment en Tanzanie et en Ouganda, la prévalence du trait drépanocytaire varie entre 18% à 45% [10-12]. En 2010, Rawezula *et al.*, ont rapporté une prévalence de 18,2% chez 2000 nouveau-nés dans un hôpital de Tanzanie [10]. Ces auteurs ont aussi précisé que cette prévalence variait selon la région géographique avec des valeurs oscillant entre 35,6% et 6,7% parmi les nouveau-nés de parents provenant des zones côtières et du Nord respectivement [44]. En Ouganda, on note également une grande variation de la prévalence du trait drépanocytaire selon la région géographique et le groupe ethnique. Les données d'une étude réalisée en 2014 montrent une prévalence globale du trait drépanocytaire de 13,3%

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

parmi les nouveau-nés. Cette prévalence était supérieure à 20% dans huit districts du pays ; la prévalence la plus élevée était observée à Alebtong (23,9%) [12].

En Afrique centrale, la prévalence du trait drépanocytaire est également élevée. En RDC, l'étude réalisée par Agasa *et al.*, retrouvait une prévalence du trait drépanocytaire variant entre 12,5% et 40,0% parmi les nouveau-nés de différents groupes ethniques. Dans cette région, les cinq groupes ethniques les plus touchés par ordre croissant étaient : les Manga (26,3%), les Mongo (28,0%), les Mbole (33,3%), les Ngbandi (35,0%) et les Ngbaka (40,0%) [10].

Au Gabon, une étude populationnelle a été réalisée en 2010 auprès de 4250 personnes sélectionnées aléatoirement dans les neuf provinces administratives du pays. Cette étude a également rapporté une grande variabilité de la prévalence du trait drépanocytaire selon la province administrative. Calculée séparément pour les neuf provinces, la prévalence du trait drépanocytaire variait entre 13% et 28%. Les prévalences rapportées par province étaient les suivantes : Estuaire (27,2%), Haut-Ogoouée (12,8%), Moyen-Ogoouée (18,5%), Ngounié (24,6%), Nyanga (23,9%), Ogoouée-Ivindo (14,5%), Ogoouée-Lolo (28,2%), Ogoouée-Maritime (25,1%) et Woleu-Ntem (23,2%) [45]. La différence de prévalence entre les provinces était statistiquement significative (Chi-carré = 64, valeur-P <0,0005). Aussi, ces prévalences élevées étaient-elles plus concentrées dans une partie du Nord-Sud et du Centre. Ces données sont similaires à celles observées dans de nombreuses tribus d'Afrique noire comme en RDC [13]. Selon les auteurs de cette étude, les prévalences observées s'expliquent en partie par « l'hypothèse du paludisme » rapportée par Haldane en 1949 [46]. Ce dernier supposait que l'allèle responsable de l'hémoglobine falciforme

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

(HbS) pouvait atteindre des fréquences élevées en raison de la résistance au paludisme chez les porteurs hétérozygotes.

En Afrique de l'Ouest, le pays le plus touché est le Nigeria avec une prévalence atteignant 25% au Sud, et entre 19,0% et 32,6% au Nord [14]. En Côte d'Ivoire, les prévalences du trait drépanocytaire rapportées par ville dans une étude étaient les suivantes : Abidjan (5,4%), Ayamé (2,7%), Yamoussoukro (0,8%), Man (9,1%), Bouaké (4,0%) et Korhogo (13,1%) [15, 16]. Aussi, cette prévalence était-elle plus élevée chez les femmes (53%) que chez les hommes (47%). Ceci est conforme aux résultats rapportés dans une autre étude réalisée dans ce pays [47]. Au Mali, on estime la prévalence du trait drépanocytaire à entre 4 et 15% en allant du Nord au Sud [17]. Depuis 2005, on estime qu'entre 5000 à 6000 naissances par an sont des naissances drépanocytaires. Le tableau III résume les estimations régionales annuelles de l'hémoglobinopathie AS dans le monde.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau III: Résumé des estimations régionales annuelles prédites de l'hémoglobinopathie AS

Région de l'OMS	Population * 1000	Taux brut de naissance	Hémoglobinopathie AS néonatale /an		
			Moyenne	Médiane (IQR)	Pourcentage (%)
Afrique	888 817	0,0357	3 607 022	3 610 851 (3 498 595 – 3 704 303)	64,2
Amérique	939 833	0,0162	398 279	391 257 (358 199 – 435 894)	7,6
Méditerranéenne	560 803	0,0249	275 365	256 643 (199 839 – 327 983)	5,7
Europe	893 002	0,0123	127 494	121 601 (99 414 – 147 505)	2,6
Asie Sud-Est	1 789 082	0,0200	1 040 033	1 020 489 (900 452 – 1 154 480)	20,0
Pacifique Ouest	1 840 667	0,0128	2292	1150 (477 – 2374)	0,0

IQR = interquartile. Source : article de Piel et *al.*,[48]

3.2.3. Historique des méthodes diagnostiques :

Historiquement, les tests de laboratoire pour la détection des hémoglobinopathies étaient basés sur 3 observations majeures : (1) l'apparition d'érythrocytes falciformes sur un frottis sanguin, (2) la solubilité d'HbS sous faible pression d'oxygène et (3) les profils électrophorétiques.

En 1910, Herrick a publié le premier rapport de cas de drépanocytose majeure (HbSS) aux États-Unis. Il a décrit la présence de globules rouges en forme de faucille avec un aspect microcytaire hypochrome [49]. Ensuite, il a fallu près de 40 ans avant qu'un test diagnostique microscopique permettant de détecter l'hémoglobine falciforme soit mis sur le marché. Ainsi, vers 1949, le premier test de détection de l'hémoglobine anormale (HbS) a été développé. Ce test contenait le dithionite de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (hydrosulfite), une solution réductrice qui se précipite en présence d'HbS, mais demeure claire en présence d'hémoglobine normale [50]. En 1970, Nalbandian *et al.*, ont redéfini le test utilisant le dithionite comme le test ayant une bonne solubilité, plus rapide et automatisable pour la détection de l'HbS; les premiers dépistages de masse ont donc été suggérés durant cette période [51-53]. Toutefois, de nos jours, l'utilisation du dithionite comme test de dépistage des hémoglobinopathies est très limitée, car ce test n'est pas assez sensible pour la détection des hémoglobinopathies chez les nouveau-nés ou chez les femmes enceintes.

L'électrophorèse sur gel et la chromatographie ont également été utilisées durant la même période ; elles ont été acceptées comme tests de détection des hémoglobinopathies [54]. Ce sont des techniques utilisées en biologie moléculaire pour la séparation des molécules en fonction de leur charge, de leur taille (poids moléculaire) ou les deux à la fois sous l'effet d'un champ électrique. Brièvement, la technique d'électrophorèse consiste à

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

utiliser un gel constitué d'une matrice de polymère et d'un tampon conducteur. Les molécules chargées migrent vers leur électrode respective : celles chargées négativement migrent vers l'anode (potentiel positif) et celles chargées positivement migrent vers la cathode (potentiel négatif). La taille des molécules détermine la vitesse de migration. Les molécules de petite taille migrent plus vite que celles de grosse taille.

Différents gels d'électrophorèse ont été développés notamment le gel d'amidon, agar, agarose, polyacrylamide, etc.; chacun de ces gels a des propriétés particulières. En 1955, Smithies [55] a décrit un protocole d'électrophorèse sur gel d'amidon, et en 1969, Kohn [56] a utilisé l'électrophorèse sur acétate de cellulose pour séparer les hémoglobines avec un temps d'exécution de 25 minutes et avec une bonne résolution. Plusieurs kits commerciaux d'électrophorèse permettant l'identification d'hémoglobine anormale sont apparus durant cette période [57].

Le protocole de chromatographie par filtration sur gel (aussi appelée chromatographie d'exclusion) décrit par Clegg et al., [58] en 1966 a été recommandé comme procédure de référence classique pour mesurer les rapports de synthèse des gènes de la globine et pour diagnostiquer la thalassémie.

La focalisation isoélectrique, une technique de séparation des protéines (un type d'électrophorèse), a ensuite été adaptée à partir de la méthode originale décrite par Righetti. Cette technique a évolué comme un test électrophorétique unique avec des résultats plus fiables et à haut débit. Elle a ainsi remplacé la double procédure « acétate de cellulose / citrate d'agar » [59, 60] initialement utilisée pour la détection d'hémoglobinopathies chez les nouveau-nés.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

L'électrophorèse capillaire, un autre type d'électrophorèse développé plus tard (vers 1999), permet de séparer des espèces ioniques selon leurs charges et les forces de friction qui s'exercent sur elles. Elle a été développée pour séparer des espèces chimiques selon leur rapport charge / taille à l'intérieur d'un petit tube capillaire. La combinaison de cette technique avec la focalisation isoélectrique permet d'atteindre une bonne sensibilité pour détecter les hémoglobinopathies chez les nouveau-nés [61].

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) a également été raffinée et commercialisée dans le cadre des programmes de dépistage d'hémoglobinopathies chez les nouveau-nés afin de faciliter l'identification qualitative et / ou quantitative et la gestion électronique des données des tests de laboratoire [62, 63]. Aujourd'hui, la plupart des programmes utilisent la focalisation isoélectrique en raison de son coût relativement bas, mais il y a une tendance croissante vers l'utilisation des tests HPLC.

En résumé l'électrophorèse l'identification des hémoglobines normales et anormales est la technique la plus courante, utilisant un gel alcalin standard, une focalisation isoélectrique, une électrophorèse capillaire ou une HPLC [64].

3.2.4. Physiopathologie :

La drépanocytose :

La physiopathologie de la drépanocytose a classiquement été associée aux conséquences de la falciformation des globules rouges. En effet, la forme allongée des globules rouges anormaux a été décrite pour la première fois par James Herrick vers 1910 chez un patient anémique des Antilles [65]. La forme la plus fréquente des globules rouges était celle d'une faucille,

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

d'où le nom d'anémie falciforme (Figure n°4). Cette forme caractéristique a été rattachée à la présence de l'HbS.

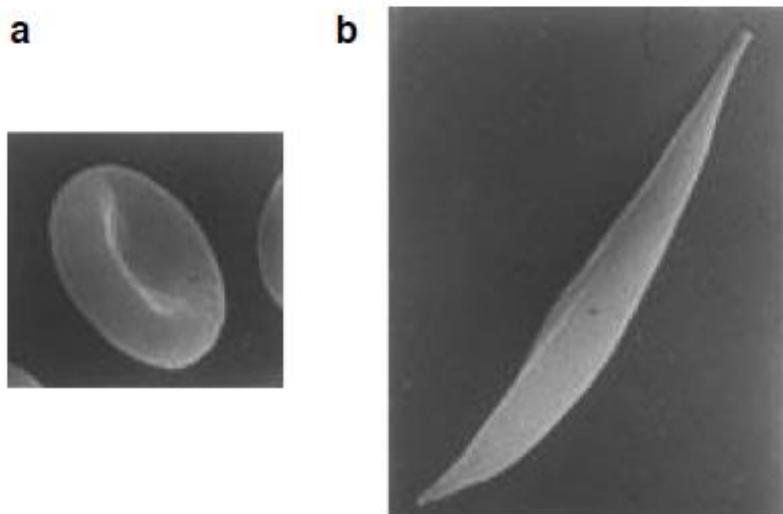


Figure 4 : Changements morphologiques des globules rouges dans l'anémie falciforme. Lors de la désoxygénation, les globules rouges passent du disque biconcave à la forme rigide d'une faucille. (a) Un globule rouge oxygéné d'un patient atteint d'anémie falciforme. (b) La même cellule après avoir subi une désoxygénation [33].

L'HbS a été découverte par Pauling L [66] vers 1949. C'est vers 1957 qu'Ingram V identifia la mutation responsable de la maladie ($\beta 6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) (2). Les premiers schémas physiopathologiques ont donc émergé dans les années 1960 – 1970 [67]. Le premier schéma était centré autour de la polymérisation d'HbS. Celle-ci entraîne la vaso-occlusion et la destruction des globules rouges (anémie hémolytique). Cependant, ce schéma initial n'explique pas les mécanismes déclenchant la vaso-occlusion. Les données plus récentes indiquent une participation de l'endothélium vasculaire, d'interactions cellulaires multiples et de processus d'activation cellulaire, impliquant des mécanismes inflammatoires, dans l'initiation et la propagation de la vaso-occlusion [68]. Aussi, d'autres mécanismes ont-ils été suggérés, entre autres : (1) une adhérence accrue des globules rouges

drépanocytaires aux cellules endothéliales vasculaires [69]; (2) un environnement vasculaire pro-inflammatoire [70]; (3) une activation exacerbée des polynucléaires neutrophiles [71]; (4) des voies de signalisation dans le globule rouge susceptibles d'être modulées par le stress, l'hypoxie et la réponse inflammatoire [72]; (5) des transporteurs ioniques impliqués dans la déshydratation du globule rouge drépanocytaire [73, 74]; et (6) un syndrome de dysfonctionnement endothélial complexe impliquant des anomalies du métabolisme du monoxyde d'azote [75].

Polymérisation de l'HbS :

Comme mentionné plus haut, la drépanocytose est une maladie héréditaire du sang due à une mutation ponctuelle sur l'un des gènes codant pour l'hémoglobine. Dans l'hémoglobine drépanocytaire (HbS), la séquence normale d'acides aminés : « Valine-Histidine-Leucine-Thréonine-Proline-**Acide Glutamique-Acide Glutamique-Lysine** » est remplacée par la séquence : « Valine-Histidine-Leucine-Thréonine-Proline-**Valine-Acide Glutamique-Lysine** ». Le remplacement de l'acide glutamique hydrophile par une valine hydrophobe entraîne la polymérisation de l'hémoglobine désoxygénée et la formation de longues fibres rigides en forme de bâtonnet [76-78], lesquelles forcent les globules rouges à prendre une forme en faucille. D'autres facteurs tels que la diminution du pH, la déshydratation des globules rouges et l'hyperthermie sont également connus pour provoquer la falciformation des globules rouges [79].

Les globules rouges normaux sont très déformables et traversent facilement les capillaires étroits pendant leur durée de vie d'environ trois mois. Tandis que les globules rouges falciformes ne peuvent pas se déformer facilement, ce qui entraîne un risque accru d'occlusions micro-vasculaires et, par conséquent, une crise vaso-occlusive douloureuse. Cependant, la vaso-

occlusion n'est pas seulement due au manque de déformabilité des globules rouges falciformes. L'activation des plaquettes, des cellules endothéliales et des globules blancs joue également un rôle important dans ce mécanisme. En effet, plusieurs auteurs ont décrit deux étapes de la vaso-occlusion [80, 81].

- 1) D'abord, les cellules endothéliales et les globules blancs activés provoquent une diminution du flux sanguin. Cette première étape implique des molécules inflammatoires et d'adhésion de la famille des sélectines et de la super-immunoglobuline. La diminution du flux sanguin qui en résulte ralentit le temps de transit des globules rouges permettant à l'HbS de se polymériser et entraîner par conséquence une falciformation des globules rouges.
- 2) Ensuite, des cellules drépanocytaires rigides s'accablent dans les vaisseaux sanguins causant une occlusion complète. Il a été rapporté que le traitement à l'hydroxyurée pourrait réduire les risques de vaso-occlusion en améliorant la déformabilité de la membrane des globules rouges et en diminuant l'adhésion des globules rouges aux cellules endothéliales [82]. La Figure n°5 représente le mécanisme physiopathologique de la drépanocytose majeure.

3)

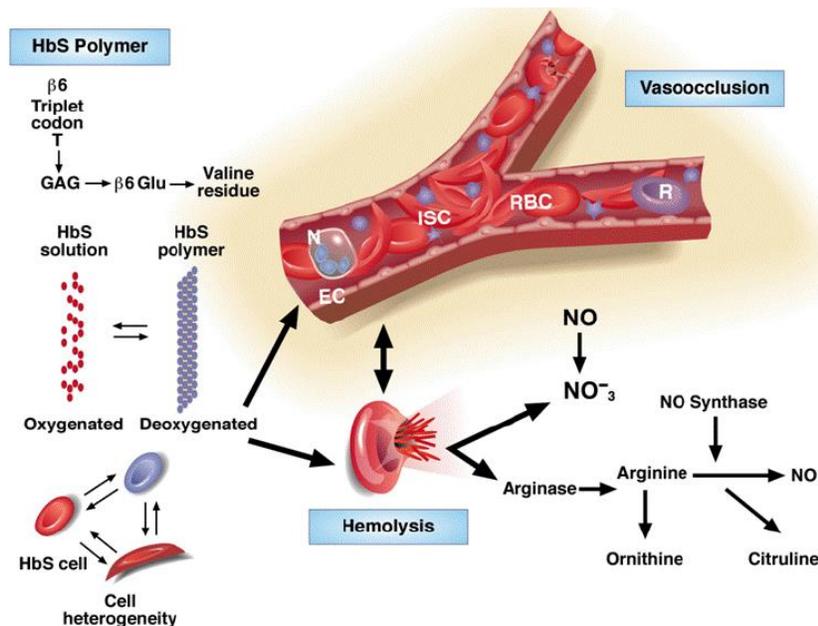


Figure 5 : La physiopathologie de la drépanocytose majeure.

L'HbS peut subir une polymérisation réversible lorsqu'elle est désoxygénée. Les érythrocytes endommagés peuvent produire des dommages irréversibles sur la membrane des globules rouges. Ces cellules ont une durée de vie raccourcie (hémolyse). Les globules rouges falciformes entraînent également une vaso-occlusion [83].

✚ Esquisse physiopathologique du trait drépanocytaire :

Les érythrocytes normaux chez l'adulte contiennent environ 250 millions de molécules d'HbA, soit au total 25 à 30% de la cellule [78]. Le trait drépanocytaire se caractérise par la présence à la fois d'HbA normale et d'HbS anormale. L'HbS chez les porteurs du trait drépanocytaire représente environ 20 à 46% de la teneur en hémoglobine [84]; la plupart des porteurs ont un taux d'HbS de 40 à 42% [85]. La présence d'HbA en grande quantité semble entraîner une dilution de l'effet d'HbS et réduire considérablement la probabilité de formation de polymère. Cependant, des conditions extrêmes telles que l'hypoxie, l'acidose, la déshydratation, l'hyper-osmolarité ou un taux élevé du 2,3-diphosphoglycérates (DPG) érythrocytaire peuvent provoquer, chez les personnes porteuses du trait drépanocytaire, un

syndrome ressemblant à la drépanocytose majeure [86, 87]. En effet, la polymérisation d'HbS favorisée par une faible pression en oxygène pourrait altérer la filtration et la déformabilité des globules rouges chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire [88, 89], bien qu'une absence d'effet sur les propriétés membranaires ait également été rapportée par certains auteurs [90]. Presley *et al.*, [91] ont rapporté que dans les cellules d'HbSS et d'HbAS, une polymérisation unique déclenchée dans un environnement hypoxique entraînait une déformabilité réduite et une fragilité élevée des globules rouges. Dans les cellules de HbAA, aucun changement n'a été observé en condition d'hypoxie.

- **Rhéologie d'HbS :**

Les premières expériences effectuées par Singer *et al.*, [92] en 1953 ont montré que le mécanisme permettant d'expliquer la falciformation impliquait des globules rouges contenant de l'HbS. D'autres variantes d'hémoglobine testées, telles que l'HbA et l'HbC, n'ont pas subi de « gélification ». En 1977, Johnston *et al.*, [93] ont tenté de modifier la faible flexibilité de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges falciformes en les exposant à diverses substances vaso-actives, telles que les prostaglandines. Ainsi, bien que la filtrabilité d'HbA normale et des globules rouges falciformes se soit améliorée avec certaines prostaglandines, les effets étaient très variables. D'autres études ont été réalisées afin de comprendre la cause de la faible flexibilité des cellules falciformes. Hiruma *et al.*, [94] en 1995, ont étudié l'influence de trois facteurs de filtration : (1) la formation de polymère intracellulaire d'HbS, (2) la structure anormale de la membrane cellulaire des globules rouges et (3) la concentration totale élevée d'hémoglobine contenue dans les globules rouges falciformes. En utilisant la méthode de fractionnement cellulaire pour séparer les effets de chacun de ces

paramètres, les auteurs ont constaté que la déformabilité des globules rouges drépanocytaires était largement déterminée par la concentration intracellulaire des polymères d'HbS, et ce, dans des conditions de saturation en oxygène inférieure à 95%. Aussi, dans des conditions légèrement désoxygénées, le facteur le plus important associé à la diminution de la filtration des globules rouges chez les porteurs du trait drépanocytaire et de la bêta-thalassémie était-il la formation de polymère d'HbS plutôt que des anomalies membranaires ou une concentration élevée d'hémoglobine intracellulaire. À cet égard, Chasis *et al.*, [95] ont rapporté que la déformabilité et la stabilité des membranes des globules rouges étaient régulées par différentes interactions des protéines squelettiques. Pour la déformabilité, il a été démontré que la déshydratation cellulaire et l'augmentation résultante de la concentration intracellulaire en hémoglobine étaient les principaux déterminants de la déformabilité et du comportement rhéologique anormal des globules rouges falciformes, plutôt que les altérations de la membrane [96]. Dans une étude réalisée par Hasegawa *et al.*, [97] les modifications de la déformabilité des érythrocytes apparaissaient lorsque le pourcentage d'HbS dépassait 30%. Il est alors raisonnable de penser que la polymérisation d'HbS entraîne une augmentation de la viscosité des globules rouges et une déformabilité réduite; toutes ces deux anomalies peuvent directement ou indirectement altérer la filtrabilité.

- **Propriétés mécaniques des globules rouges d'HbAS et d'HbAA :**

Il existe dans la littérature de nombreux travaux qui ont étudié les caractéristiques mécaniques des globules rouges normaux comparées à celles des globules rouges falciformes contenant l'HbS. Il ressort que les forces de cisaillement et la viscosité sont significativement plus élevées en

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

cas d'hémoglobinopathie AS, ce qui peut expliquer en partie les anomalies cliniques associées à cette maladie [19, 98, 99]. La Figure n°6 résume l'expérience rapportée dans l'étude de Zheng et al., [98].

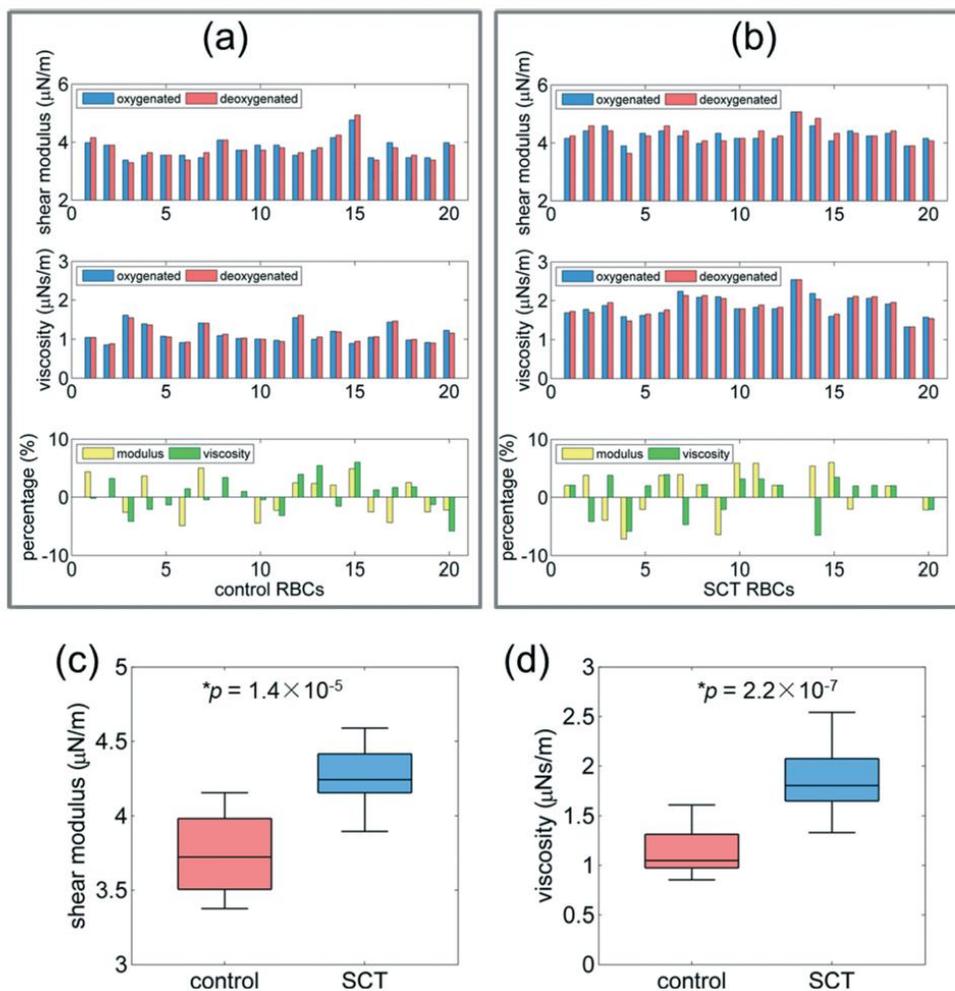


Figure 6 : Propriétés mécaniques des globules rouges témoins (HbAA) et anormaux (HbAS) mesurées dans un test.

Nombre de cellules $n = 20$. (a) et (b) Forces de cisaillement (en haut) et viscosité (milieu) des globules rouges normaux et anormaux sous conditions d'oxygénation (bleue) et désoxygénation (rouge). Les chiffres en bas résumant la différence de pourcentage des deux paramètres (jaune pour les forces de cisaillement et vert pour la viscosité) en conditions d'oxygénation et désoxygénation ($(\text{Valeurs}_{\text{désoxygénées}} - \text{Valeurs}_{\text{oxygénées}}) / \text{Valeurs}_{\text{oxygénées}} \times 100\%$). La plus grande différence est d'environ 6%, avec une moyenne de 0,079% (forces de cisaillement) et de 0,43% (viscosité) pour l'échantillon témoin (HbAA), et de 0,96% et 0,33% pour l'échantillon d'HbAS, suggérant que la condition d'oxygénation n'a aucun effet sur la modification des propriétés mécaniques des deux globules rouges normaux et anormaux. (c) et (d) résumé Des valeurs statistiques des forces de cisaillement et de viscosité en (a) et (b). Les valeurs mesurées en condition d'oxygénation sont présentées ici. Les globules rouges de l'échantillon HbAS sont plus rigides et plus

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

visqueux que les globules rouges de l'échantillon normal (HbAA). * p a été calculé en utilisant une statistique non paramétrique de Mann-Whitney [98].

• **Rigidité et viscosité des globules rouges d'HbAS :**

Zheng *et al.*, [98] ont également démontré dans leurs expériences une plus grande rigidité des globules rouges contenant l'HbAS comparés aux globules rouges normaux. Le résumé de cette expérience est représenté sur la Figure n°7.

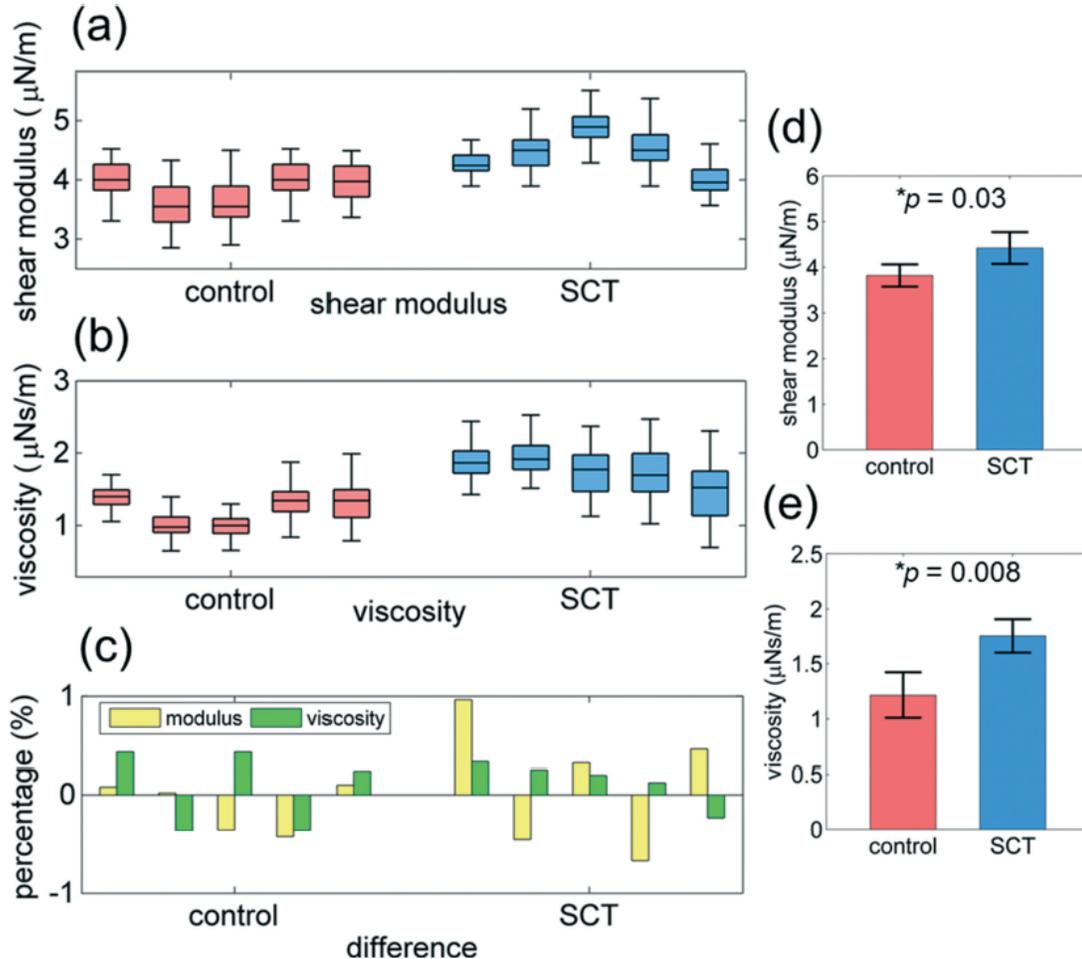


Figure 7 : Propriétés mécaniques mesurées à partir de 5 échantillons sains / témoins (rouge) et 5 échantillons d'HbAS (bleu).

(c) Les différences de pourcentage (moyenne des globules rouges individuels) des échantillons testés en condition d'oxygénation et désoxygénation se situent à moins de 1%. Les valeurs médianes moyennes des forces de cisaillement (d) et de la viscosité (e) de 5 échantillons normaux (HbAA) et de 5 échantillons de trait drépanocytaire sont de $3,81 \pm 0,24 \mu\text{N m}^{-1}$ vs $4,42 \pm 0,35 \mu\text{N m}^{-1}$ et de $1,22 \pm 0,21 \mu\text{Ns m}^{-1}$ vs $1,75 \pm 0,15 \mu\text{Ns m}^{-1}$ (moyenne \pm écart type) respectivement. *La valeur- p a été calculée en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney ; et les barres d'erreur représentent l'erreur type de la valeur moyenne. Ces résultats démontrent que les globules rouges contenant de l'HbAS sont intrinsèquement plus rigides et plus visqueux que les globules normaux. Par ailleurs, leurs propriétés mécaniques ne s'adaptent pas aux conditions d'oxygène [98].

- **Filtration du sang provenant des sujets ayant l'HbAS :**

Messer *et al.*, [100] ont observé en 1970 que les sujets HbAS présentaient une altération du passage des globules rouges à travers les filtres Millipore (Millipore, Inc., Billerica, MA), et ce, malgré des concentrations élevées en oxygène. Peu de temps après, Hipp *et al.*, [101] ont montré des différences marquées de filtrabilité entre les globules rouges contenant l'HbAA et ceux contenant l'HbAS. Dans leurs expériences, 8 individus porteurs d'HbAA ont été comparés à 8 individus porteurs d'HbAS avec des pourcentages d'HbS allant de 28% à 45,5%. Tous les types d'hémoglobine ont été vérifiés par électrophorèse. Le sang prélevé dans une solution anticoagulante de CPD (Citrates Phosphate Dextrose) a été conservé à 4 ° C et les échantillons de chaque unité de globules rouges ont été prélevés par intermittence sur une période de 21 jours pour être filtrés à différentes températures (4 ° C, 25 ° C et 37 ° C). À chacune de ces températures, le sang d'HbAS filtrait beaucoup plus lentement que les unités de sang d'HbAA. Aussi, un pourcentage d'HbS plus élevé dans n'importe quelle unité de globule rouge correspondait-il à une durée de filtration plus lente de cette unité. Fait intéressant, les problèmes de filtration présentés dans cette étude se sont produits en l'absence de preuves morphologiques microscopiques des globules rouges falciformes [100]. Le mécanisme d'obstruction de la filtration ou la réduction leucocytaire chez les porteurs du trait drépanocytaire n'est pas clairement compris. Néanmoins, il a été suggéré qu'il peut être dû à une réduction de la déformabilité des globules rouges causée par la polymérisation d'HbS, la génération de thrombine causée par l'exposition à la phosphatidylsérine sur les membranes des globules rouges et les molécules cyto-adhésives des globules rouges anormaux [102].

3.2.5. Morbidité associée au trait drépanocytaire :

Traditionnellement, le trait de drépanocytose a longtemps été considéré comme une maladie bénigne, partiellement protectrice contre le paludisme à falciparum et sans épisodes douloureux caractéristiques de la drépanocytose homozygote (HbSS) [103]. Au niveau populationnel, le trait drépanocytaire n'a aucun impact particulier sur l'espérance de vie des individus porteurs [104]. Les valeurs de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les personnes porteuses du trait drépanocytaire sont similaires à celles des personnes saines [103, 105]. Aux États-Unis et dans de nombreux autres pays, les personnes porteuses du trait drépanocytaire étaient admissibles au don de sang aux [103, 106]. La qualité du sang provenant d'un individu ayant le trait drépanocytaire était comparable à celle du sang d'individu sain [107]. Cependant, la littérature récente montre que le trait drépanocytaire n'est pas complètement bénin. De nombreux travaux décrivent différentes morbidités associées au trait drépanocytaire [103]. Toutefois, la plupart des données proviennent de séries individuelles ou d'études observationnelles non contrôlées. Il est connu que pour qu'une complication spécifique soit attribuable au trait drépanocytaire, elle doit au moins être plus fréquente chez les individus porteurs du trait lorsqu'on compare à ceux de la population générale.

Sur la base des critères de causalité en particulier la force et la spécificité des associations observées avec le trait drépanocytaire dans la littérature, les morbidités associées à cette affection ont été classées en quatre grands groupes : les associations définitives, les associations probables, les associations possibles et les associations improbables ou non prouvées.

✚ Associations définitives ou prouvées :

Le carcinome médullaire du rein :

Le carcinome médullaire du rein est une tumeur rénale rare et agressive pouvant être observée chez les jeunes individus porteurs du trait drépanocytaire. Il a été décrit pour la première fois en 1995 sur une série de 34 patients dont 33 avaient le trait drépanocytaire [39]. Sa prévalence est estimée à 1 sur 20 000 patients ou à 5 sur 100 000 [108, 109]. Selon une revue de la littérature réalisée en 2008, environ 120 cas de carcinome médullaire du rein ont été recensés, parmi lesquels un seul patient n'était pas porteur du trait drépanocytaire [110]. Tous les patients, sauf un, étaient âgés de moins de 40 ans ; l'âge médian était de 22 ans. Aussi, le sexe masculin semble-t-il être plus touché avant l'âge de 24 ans (ratio masculin/féminin = 3 : 1). Les fréquences sont comparables après 24 ans pour les deux sexes.

Chez presque tous les patients recensés, la maladie est avancée au moment du diagnostic. Les options de prise en charge comprennent une néphrectomie radicale, une chimiothérapie (utilisant des protocoles thérapeutiques contre les carcinomes transitionnels et les carcinomes à cellules rénales) et une radiothérapie palliative [20]. La néphrectomie semble améliorer la survie des patients, bien que la plupart de ces patients meurent rapidement après le diagnostic de la maladie (la survie médiane est de 16,4 mois pour ceux qui reçoivent à la fois une néphrectomie et une chimiothérapie) [111]. Shah *et al.*, [111] recommandent une néphrectomie radicale avec dissection des ganglions lymphatiques chaque fois que possible, ainsi que le recrutement des patients dans des essais cliniques. Lorsque la participation à l'essai clinique n'est pas possible, les patients doivent recevoir un protocole de chimiothérapie combinée incluant parfois des sels de platine. Deux patients

de la série de Shah *et al.*, [111] étaient des survivants à long terme après avoir reçu une combinaison du paclitaxel et du carboplatine.

La pathogenèse de cette tumeur n'est pas clairement comprise dans la littérature. L'hypoxie médullaire chronique résultant de la falciformation érythroïde serait un facteur néoplasique prédisposant. Cependant, bien que l'hypoxie médullaire soit présente chez tous les patients ayant une hémoglobinopathie, le carcinome médullaire du rein est très rare. Le gène SMARCB1 (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1) aussi appelé INI1 (integrase interactor 1) semble jouer un rôle essentiel dans la pathogenèse de la maladie [112]. C'est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 22q11.2 [113]. Son produit génétique fait partie des complexes SWI/SNF qui sont des complexes de remodelage de la chromatine dépendant de l'ATP (Adénosine-Triphosphate) [114]. Ces complexes régulent la transcription et sont exprimés dans les noyaux de tous les tissus normaux à des niveaux facilement détectables par immunohistochimie de routine [113, 115-118]. La déficience en SMARCB1 a été reconnue pour la première fois comme une caractéristique distinctive de la tumeur tératoïde / rhabdoïde atypique du système nerveux central et des tumeurs rhabdoïdes malignes du rein et des tissus mous [119-125]. Depuis, la liste des tumeurs déficientes en SMARCB1 a évolué incluant ainsi le sarcome épithélioïde [126-128], le carcinome médullaire du rein [129], le carcinome myoépithélial des tissus mous [126, 130], la tumeur de la gaine périphérique maligne épithélioïde [126] et le chondrosarcome extrasquelettique myxoïde [130]. Dans le cas du carcinome médullaire du rein, la perte biallélique du gène SMARCB1/INI1 des complexes « switch/sucrose nonfermentable » est une caractéristique de la tumeur [131], mais la présence d'une fusion avec le « vinculin-anaplastic

lymphoma kinase (ALK)¹» sans perte du gène SMARCB1/INI1 peut représenter une variante du carcinome médullaire du rein [133]. La perte du gène SMARCB1/INI1 peut être évaluée par immunohistochimie. Sur le plan clinique, le carcinome médullaire du rein présente une hématurie, une douleur ou une masse du flanc.

La plupart des tumeurs se trouvent dans le rein droit (ratio 3 : 1 comparativement au rein gauche). La tumeur a tendance à être lobulée, ferme et mal circonscrite. La tumeur peut être détectée par tomodensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle est caractérisée par un siège intraparenchymateux profond et un caractère infiltrant [134]. Au microscope, la tumeur apparaît blanc-jaunâtre ou grisâtre, mal limitée et occupe la médullaire rénale, avec au niveau du cortex, des nodules satellites multiples ; sa taille varie de 4 à 12 cm avec une moyenne de 7 cm [135]. Un bilan métastatique par TDM est recommandé pour les sites suivants : le thorax, l'abdomen et le pelvis, car les sites métastatiques les plus fréquents sont les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie et le rein. Une scintigraphie osseuse doit aussi être effectuée pour exclure la présence de métastases osseuses.

Nécrose papillaire rénale et hématurie :

La falciformation des globules rouges est causée par l'acidose, la baisse de pression capillaire en oxygène et la déshydratation des globules rouges. Ces conditions sont réunies dans la médullaire rénale, zone hypertonique utile à la constitution du gradient de concentration cortico-

¹ ALK est un récepteur transmembranaire de la tyrosine kinase qui, lors de la liaison au ligand sur son domaine extracellulaire, subit une dimérisation et une autophosphorylation ultérieure du domaine kinase intracellulaire. Lorsqu'il est activé dans le cancer, il représente une cible pour des inhibiteurs spécifiques, tels que le crizotinibe, le céritinibe, l'alectinibe etc. L'utilisation de ces inhibiteurs a montré une efficacité significative chez les patients ALK-positifs, en particulier dans le cas du cancer de poumon [132]. Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, et al. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):30.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

médullaire et donc à la formation de l'urine terminale. Ainsi, la falciformation peut entraîner une augmentation de la viscosité sanguine de la médullaire et peut aussi engendrer une thrombose des vasa recta. Les complications de ces micro-thromboses peuvent entraîner une hématurie par rupture capillaire, un infarctus du rein, ou une nécrose papillaire [20, 103, 136].

Chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire, l'hématurie, microscopique ou macroscopique, est l'une des complications les plus fréquentes [103, 136, 137]. Elle est responsable de 4% d'hospitalisation chez les sujets de sexe masculin afro-américains porteurs du trait drépanocytaire comparativement à 2% d'hospitalisation chez les sujets normaux [137]. Plus de 50% des cas sont dus à une nécrose papillaire rénale; les autres causes potentielles sont les infections, la maladie de von Willebrand ou d'autres tumeurs malignes.

Hyposténurie :

La majorité des patients porteurs du trait drépanocytaire développent une détérioration progressive de la capacité de concentration de l'urine (hyposthénurie) et même de l'isosthénurie, qui est directement liée au pourcentage d'HbS intra-érythrocytaire [8, 138]. L'hyposthénurie est un défaut d'asorption d'eau qui est due à une perte progressive de la capacité rénale. Elle se produit à la suite des micro-infarctus répétitifs dans la médullaire rénale et à des changements du flux sanguin dans le rein.

L'hyposthénurie est progressive avec l'âge et est moins sévère chez les patients ayant une α -thalassémie coexistante [139]. Les micro-radiographies du rein des patients avec le trait drépanocytaire, réalisées il y a plus de 30 ans, ont montré une réduction et un dysfonctionnement de la vasa recta (système vasculaire complexe du rein responsable de la génération d'un

gradient osmolaire) [140]. Bien que moins grave que ceux observés chez les patients drépanocytaires majeurs, ces changements vasculaires peuvent conduire à une altération de la concentration urinaire chez les patients avec le trait drépanocytaire [140].

Infarctus spléniques :

Les infarctus spléniques chez les porteurs du trait drépanocytaire sont les plus fréquents en cas de baisse de pression capillaire en oxygène à l'altitude, y compris le vol dans des cabines d'avion non pressurisées ou l'exercice physique dans les zones montagneuses [141-143]. La majorité des cas concerne des hommes, des non-fumeurs et des patients ayant une concentration d'HbS supérieure à 40% au moment de l'incidence [143]. Dans la plupart des cas, les infarctus spléniques sont légers et disparaissent spontanément. Cependant, dans la forme sévère, les patients présentent un syndrome splénique aigu, caractérisé par une triade de douleur abdominale sévère, une splénomégalie et une sensibilité de hypochondre gauche [143]. La plupart des cas d'infarctus splénique, y compris le syndrome splénique aigu, peuvent être traités par l'hydratation, l'analgésie, le repos, l'oxygène, etc. La splénectomie est indiquée principalement en cas de rupture splénique avec hémorragie intrapéritonéale significative, abcès splénique et splénomégalie massive symptomatique, et en cas de crise de séquestration réfractaire chez les patients atteints de sphérocytose coexistante.

La mort subite au cours de l'exercice physique:

Plusieurs études ont montré une association entre le trait drépanocytaire et la mort subite au cours de l'exercice surtout quand l'exercice est intense et réalisé en haute altitude [144-146]. Les données les plus convaincantes proviennent d'une étude de cohorte réalisée auprès de 2 millions de recrues de l'armée américaine. En 1987, Kark *et al.*, [145] ont trouvé une

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

augmentation du risque de décès au cours de l'exercice physique environ 28 fois plus élevé chez les recrues de l'armée américaine (risque relatif [RR = 27,6; IC_{95%} : 9 – 100]; P < 0,001). Ces décès n'étaient pas expliqués par la présence d'une maladie préexistante parmi ces recrues ayant le trait drépanocytaire comparés aux sujets normaux [145]. Le taux de morts subites inexpliquées était de 32,2 pour 100 000 chez les recrues noirs ayant un trait drépanocytaire versus 1,2 pour 100 000 parmi les recrues noirs sans trait drépanocytaire. Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude réalisée par Drehner *et al.*, [144] sur les décès non traumatiques survenus auprès des recrues de l'armée de l'air aux États-Unis entre 1956 et 1996. Les auteurs ont rapporté un RR de 23,5 (IC_{95%} , 19,5 – 30,0) chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire comparés aux sujets sains.

Ces décès sont souvent causés par une rhabdomyolyse liée à l'exercice, un coup de chaleur, une insuffisance rénale aiguë, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une arythmie cardiaque [147]. Des études récentes ont décrit des altérations hémo-rhéologiques et des anomalies vasculaires chez des porteurs du trait drépanocytaire en réponse à un exercice intense [99, 148-151]. Monchanin *et al.*, [150] et Tripette *et al.*, [99] ont observé des différences dans la cinétique de la VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) et/ou des sélectines (en cas d'exercice progressif et maximal), ce qui peut avoir des effets délétères sur le flux sanguin en favorisant une adhérence anormale entre les cellules circulantes et les cellules endothéliales. Aussi, a-t-il été rapporté que dans les contextes d'exercice intense, les porteurs du trait drépanocytaire présentaient une viscosité sanguine plus élevée et une altération retardée de la déformabilité des globules rouges comparés aux sujets ayant l'hémoglobine normale [149, 151]. Les raisons de ces modifications hémo-rhéologiques différées chez les

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

porteurs du trait drépanocytaire sont inconnues, mais les résultats obtenus par Senturk *et al.*, [152] suggèrent que des altérations tardives de la déformabilité des globules rouges après l'exercice pourraient être liées au stress oxydatif. On pense généralement que ces altérations affectent le flux sanguin dans la microcirculation, mais les mécanismes autorégulateurs vasculaires du système cardiovasculaire peuvent facilement compenser un certain degré d'altération mécanique des globules rouges si une réserve vasodilatatrice suffisante existe [153].

Protection contre le paludisme grave à falciparum :

Le trait drépanocytaire est le polymorphisme génétique le mieux connu pour sa protection contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) [138]. En 1954, Allison [154] a d'abord suggéré une protection relative contre le paludisme à falciparum chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire. Il a noté que 14 sur 15 individus (93,3%) sans trait drépanocytaire avaient développé le paludisme lorsqu'ils ont été inoculés avec le *P. falciparum*, seulement 2 sur 15 individus (13,3%) ayant le trait drépanocytaire ont développé cette maladie. Par la suite, de nombreuses études ont confirmé un haut degré de résistance au paludisme grave à falciparum chez les porteurs du trait drépanocytaire [155, 156]. Dans une vaste étude réalisée au Kenya chez 800 enfants et adultes, les résultats montrent que le trait drépanocytaire n'avait aucun impact sur la prévalence de la parasitémie asymptomatique. Le trait drépanocytaire protégeait à 50% contre le paludisme léger, 75% de réduction du taux d'hospitalisation pour paludisme [155] et 90% contre le paludisme grave ou compliqué [155]. La protection semble augmenter avec l'âge. Elle est de 20% à l'âge de 2 ans et atteint un maximum de 56% avant l'âge de 10 ans. Elle chute ensuite à 30% chez les enfants âgés de plus de 10 ans [155]. Toutefois, bien que les effets

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

protecteurs du trait drépanocytaire contre le paludisme soient bien connus, les mécanismes de cette protection restent flous dans la littérature [157]. Un certain nombre de mécanismes biochimiques et à médiation immunitaire ont été proposés, et il est probable que de multiples mécanismes complexes soient responsables de la protection observée [158]. Des évidences scientifiques suggèrent un renforcement de l'immunité innée et acquise vis-à-vis du parasite ainsi que de nouveaux mécanismes, tels qu'une tolérance accrue à la maladie par l'HO-1 (Hème oxygénase-1)² [159, 160] et une réduction de la croissance parasitaire [161-163]. La protection est spécifique au paludisme à *P. falciparum*, ne concerne pas les autres types de paludisme [155].

 **Associations probables :**

Thromboembolie veineuse :

Les données d'une étude cas-témoins de 1 070 patients noirs et une étude de cohorte rétrospective de 65 000 hospitalisations consécutives d'hommes noirs suggèrent que les personnes ayant un trait drépanocytaire présentent des taux plus élevés d'événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) par rapport aux personnes ayant l'hémoglobine normale [137, 164]. Dans une étude cas-témoins, le risque d'embolie pulmonaire était quatre fois plus élevé chez les personnes porteuses du trait drépanocytaire (Odd Ratio [OR] 3,9, IC_{95%}: 2,2 – 6,9). Aussi, le risque combiné de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire était-il deux fois plus élevé chez les personnes ayant le trait drépanocytaire (OR = 1,8; IC_{95%}: 1,2 – 2,9) comparé aux sujets sains [164]. Ces

² Joue un rôle important dans la dégradation de l'hème libre. L'hème libre est très nocif pour les cellules et les tissus, car il peut induire un stress oxydatif, une cytotoxicité et une inflammation et la mort cellulaire. Les patients atteints de paludisme grave peuvent présenter un taux élevé d'hème libre circulant, ceci peut provoquer des déséquilibres inflammatoires.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

observations s'expliquent par le fait que les sujets ayant un trait drépanocytaire présentent des taux significativement plus élevés de d-dimères, du complexe thrombine antithrombine et des fragments prothrombines [39, 165]. On observe aussi une augmentation des monocytes dans le sang, lesquels jouent un rôle actif dans les lésions endothéliales, l'athérogenèse et la rupture des plaques d'athéromes, favorisant ainsi la diathèse thrombotique. L'augmentation de l'hypercoagulabilité pourrait expliquer certains des phénomènes thromboemboliques décrits chez les sujets porteurs du trait drépanocytaire.

 **Associations possibles :**

Rétinopathie :

Le trait drépanocytaire est un facteur de risque important de complications traumatiques de l'hyphème à la suite d'un traumatisme contondant, et ce, en raison du risque accru d'hémorragie secondaire, de synéchies antérieures et postérieures, d'augmentation de la pression intra-oculaire et d'atrophie optique glaucomateuse [166, 167]. L'explication possible est que les érythrocytes falciformes sont plus nombreux dans l'humeur aqueuse de l'œil (*in vivo* et *in vitro*) que dans le sang veineux. Cette différence dépend de la concentration d'HbS dans les érythrocytes ainsi que de l'environnement de la chambre antérieure. Dans le trait drépanocytaire, il y a un retard dans la résolution de la chambre antérieure de l'hyphème dû à la présence d'érythrocytes falciformes et d'obstruction subséquente à l'intérieur du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm, ceci entraîne une augmentation de la pression intra-oculaire et un glaucome secondaire [168].

Des cas isolés de rétinopathie proliférative ont été rapportés chez les individus porteurs du trait drépanocytaire, dont la majorité souffraient de

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

diabète sucré coexistant ou d'autres maladies systémiques capables d'expliquer la rétinopathie. Un examen ophtalmologique complet incluant une angiographie à la fluorescéine chez des sujets ayant le trait drépanocytaire en Côte d'Ivoire a rapporté des lésions rétiniennes chez 70% des patients. Environ 49% avaient des lésions non-vasoprolifératives, 22,7% avaient des lésions prolifératives et 2,7% avaient des lésions néovasculaires [169]. Cependant, il n'y avait pas de groupe témoin et aucune donnée n'a été fournie sur la coexistence du diabète sucré ou d'autres maladies systémiques dans la population étudiée. Un examen ophtalmologique complet similaire sur 32 individus en bonne santé ayant un trait drépanocytaire au Canada n'a trouvé aucun cas de rétinopathie [170].

Syndrome thoracique aigu :

Le syndrome thoracique aigu (STA) se définit par l'apparition brutale d'un ou de plusieurs symptômes respiratoires évoquant une pneumonie : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectorations, douleurs thoraciques et anomalies auscultatoires (crépitations ou souffle tubaire) associés à un nouvel infiltrat radiologique pulmonaire. L'apparition du STA est favorisée par l'hypoventilation alvéolaire, les chirurgies thoracique et abdominale, la grossesse et le post partum, la pathologie hépatobilaire, etc., [171].

Bien que plus fréquent chez les drépanocytaires majeurs, on le retrouve également chez les personnes porteuses du trait drépanocytaire [172]. Parmi sept séries de cas chez les personnes porteuses du trait drépanocytaire rapportées par Dourakis SP, trois étaient des complications péri-opératoires. L'un s'est produit après un accident de bicyclette, et l'autre s'est produit dans le cadre d'un état d'hyperosmolarité induit par le diabète. Les paramètres cliniques des 2 cas restants n'ont pas été mentionnés [171].

 Associations improbables ou non prouvées

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Plusieurs autres anomalies potentiellement associées au trait drépanocytaire ont été rapportées. Celles-ci comprennent l'anémie, la cholélithiase, une prévalence plus élevée de rétinopathie diabétique et d'albuminurie, les ulcères de jambe, la nécrose vasculaire de la tête fémorale, la nécrose hépatique, l'AVC et le priapisme. Cependant, les données restent peu convaincantes ou insuffisantes pour établir une association significative pour le moment [20].

Concernant l'AVC, une étude rétrospective de grande envergure a été réalisée par Bucknor *et al.*, [173]. Les auteurs n'ont trouvé aucune augmentation de risque d'AVC ischémique chez les patients porteurs du trait drépanocytaire lorsque comparés aux patients sains. La plupart des cas rapportés dans la littérature sont des adultes, très peu de cas chez les enfants; les comorbidités agissent comme facteurs prédisposant de la maladie [174, 175].

Enfin, le priapisme rapporté dans le trait drépanocytaire est rare, les cas récemment rapportés dans la littérature ont été associés à un autre facteur prédisposant, principalement les médicaments ou les maladies concomitantes telles que la chirurgie ou la thrombophilie [176-179]. Les principales morbidités du trait drépanocytaire rapportées dans la littérature sont résumées dans le Tableau IV. Les associations observées au cours de la grossesse seront discutées dans les sections suivantes.

Tableau IV: Complications associées au trait drépanocytaire

Associations définitives ou prouvées
Carcinome médullaire du rein
Hématurie
Nécrose papillaire rénale
Hyposthénurie
Infarctus splénique
Rhabdomyolyse d'effort
Mort subite liée à l'exercice
Protection contre le paludisme grave à falciparum
Associations probables
Hyphème compliqué
Événements thromboemboliques veineux
Perte fœtale / décès
Petit poids de naissance
Associations possibles
Syndrome thoracique aigu
Bactériurie asymptomatique pendant la grossesse
Rétinopathie
Associations improbables ou non prouvées
Accident vasculaire cérébral
Cholé lithiase
Priapisme
Ulcères de jambe
Nécrose avasculaire de la tête fémorale

Tableau traduit à partir des travaux de Tsaras et al.,[20].

3.3. Trait drépanocytaire et grossesse

3.3.1. Prévalence du trait drépanocytaire chez les femmes enceintes :

La prévalence du trait drépanocytaire chez les femmes enceintes varie selon les études et selon les pays. En effet, une étude de cohorte réalisée aux États-Unis auprès de 22 096 femmes enceintes afro-américaines a rapporté une prévalence du trait drépanocytaire de 8,2% [26]. Une prévalence similaire a également été trouvée dans une étude réalisée aux États-Unis auprès de 5 028 femmes enceintes afro-américaines, soit 6,5% [180]. Au Mali, une étude réalisée au CHU Point G sur 27 705 admissions en obstétrique a trouvé une prévalence du trait drépanocytaire de 19,2% [18]. La Figure N° 5 représente les fréquences d'hémoglobinopathie AS du dépistage néonatal rapportées dans la littérature africaine.

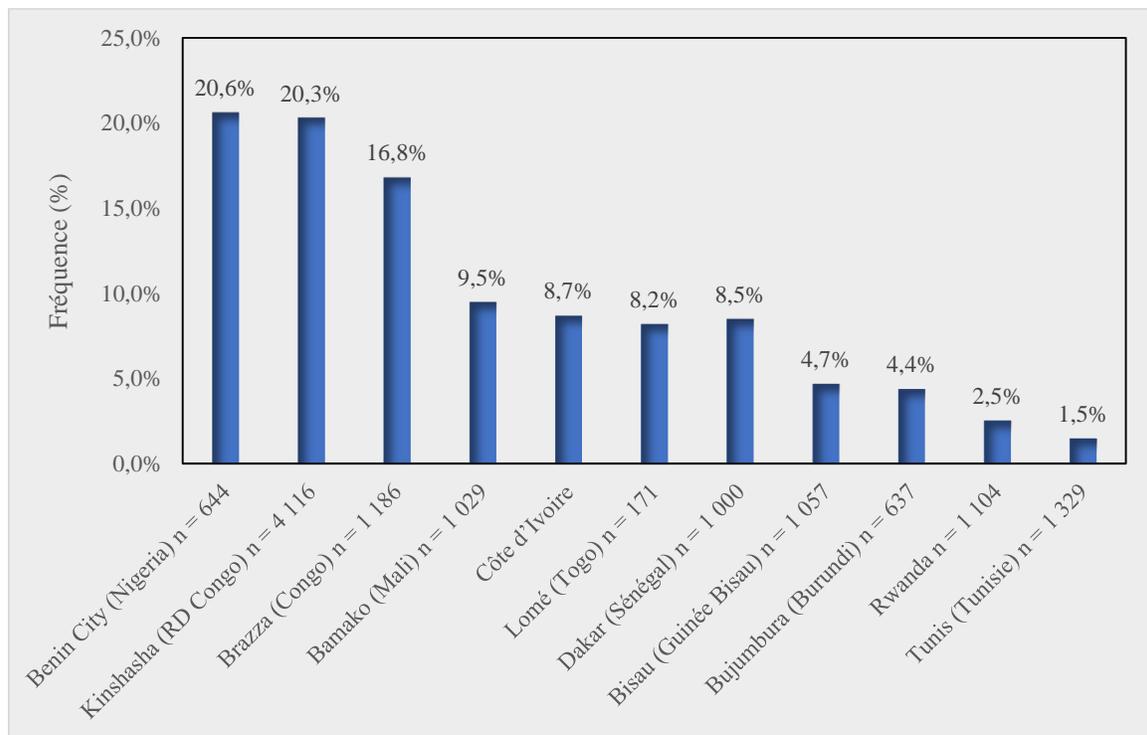


Figure 8 : Fréquence d'hémoglobinopathie AS dans les travaux de dépistage néonatal de la drépanocytose en Afrique subsaharienne.

Figure adaptée à partir de Tégoué et al., [18].

3.3.2. Anatomie pathologique du placenta chez les gestantes drépanocytaires hétérozygotes

De nombreuses anomalies ont été observées dans le placenta de gestantes présentant une hémoglobinopathie AS. Ces différentes anomalies entraînent des troubles d'échanges trans-placentaires qui ont des conséquences sur le fœtus. Dans une étude sur 131 grossesses avec trait drépanocytaire au cours de laquelle un examen anatomo-pathologique du placenta a été réalisé ; il a été rapporté que tous les placentas présentaient des agrégats de globules rouges falciformes dans la chambre intervillieuse et les vaisseaux déciduaux [181]. Dans cette étude, la fréquence de l'hypertension artérielle était de 16% et un pourcentage très élevé de souffrance fœtale a été constaté de même que des dépôts de méconium sur le placenta dans 92% des cas [181]. Cette souffrance fœtale peut être expliquée par la fréquence élevée d'infarctus placentaire rapportée par ces auteurs [181]. Ces aspects anatomo-pathologiques du placenta pourraient en partie expliquer une éventuelle association entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie telle qu'abordée dans la section 3.3.3.1.

Selon une étude, en cas d'association grossesse et trait drépanocytaire les villosités sont de petite taille en accord avec le terme, tapissées par une assise syncytio trophoblastique (Figure N° 9) ; les capillaires sont présents, centraux et périphériques souvent dilatés en nombre modéré (Figure N°10), on y observe des hématies d'allure habituelle et parfois une discrète érythroblastose. La chambre intervillieuse est le siège d'une falciformation massive des hématies maternelles (Figure N° 11), celles-ci ont un aspect allongé, en « grain de riz » (Figures N° 12 et 13), par rapport aux hématies normales dans les vaisseaux villositaires. On observe également quelques dépôts fibrinoïdes [182].

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

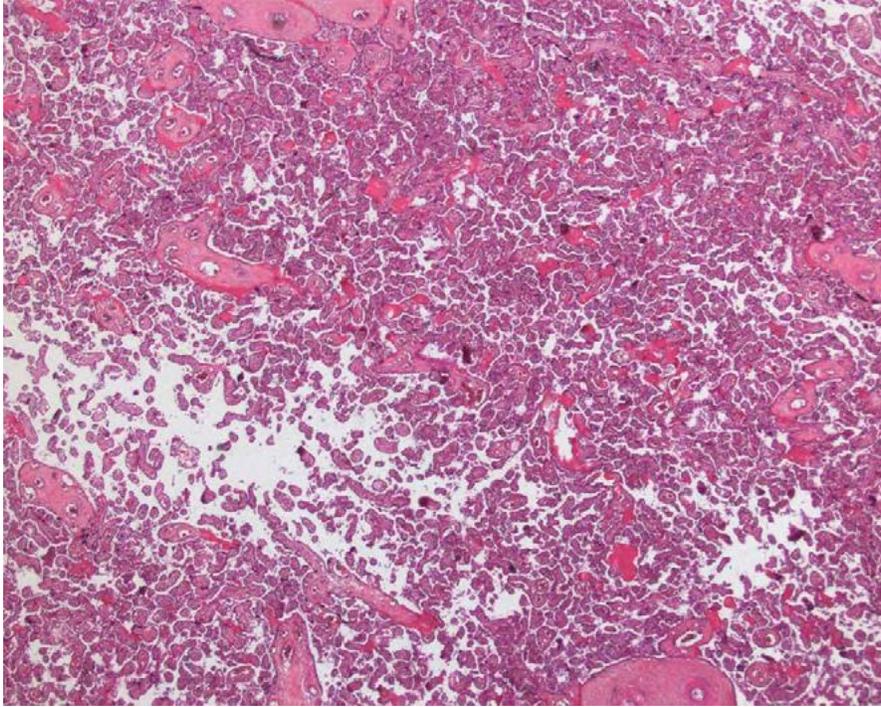


Figure 9 : Villosités à terme
Figure tirée à partir de l'article Bessieres [182].

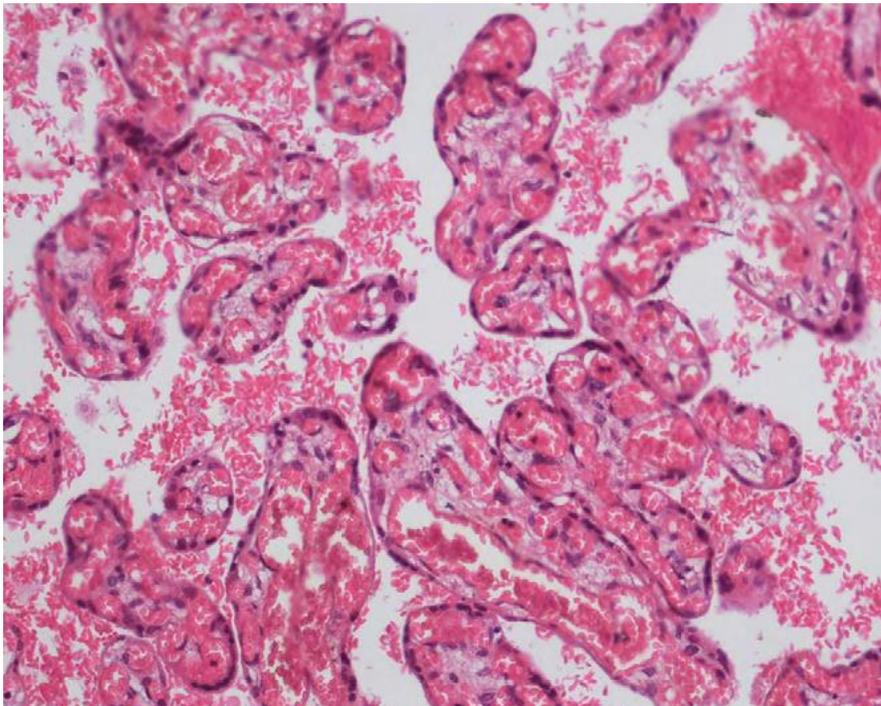


Figure 10 : Capillaires congestifs.
Figure tirée à partir de l'article Bessieres [182].

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

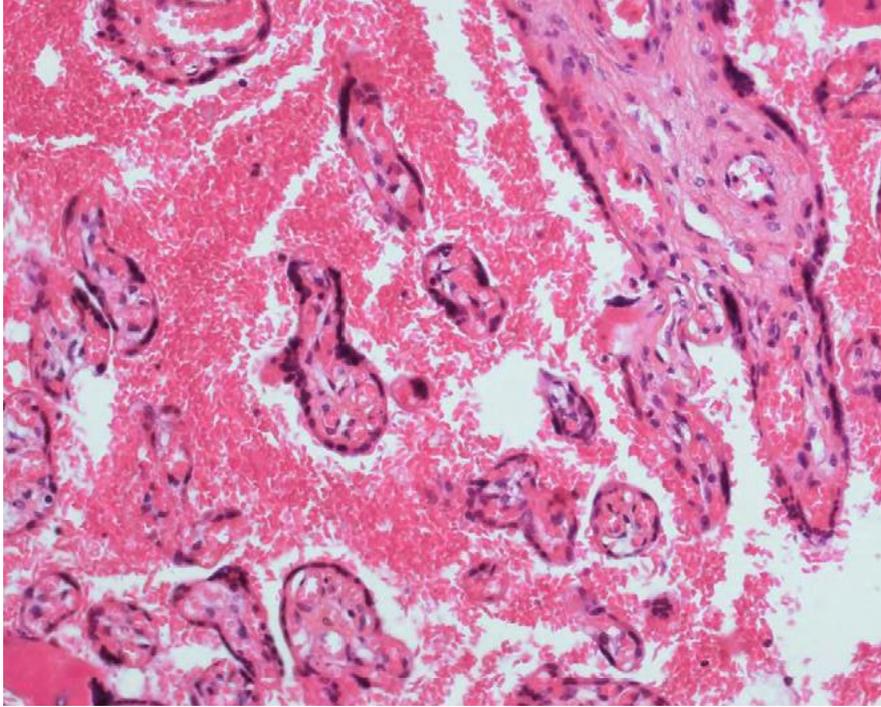


Figure 11 : Aspect inhabituel des hématies maternelles, en « grain de riz », dans la chambre intervillieuse.

Figure tirée à partir de l'article Bessieres [182].

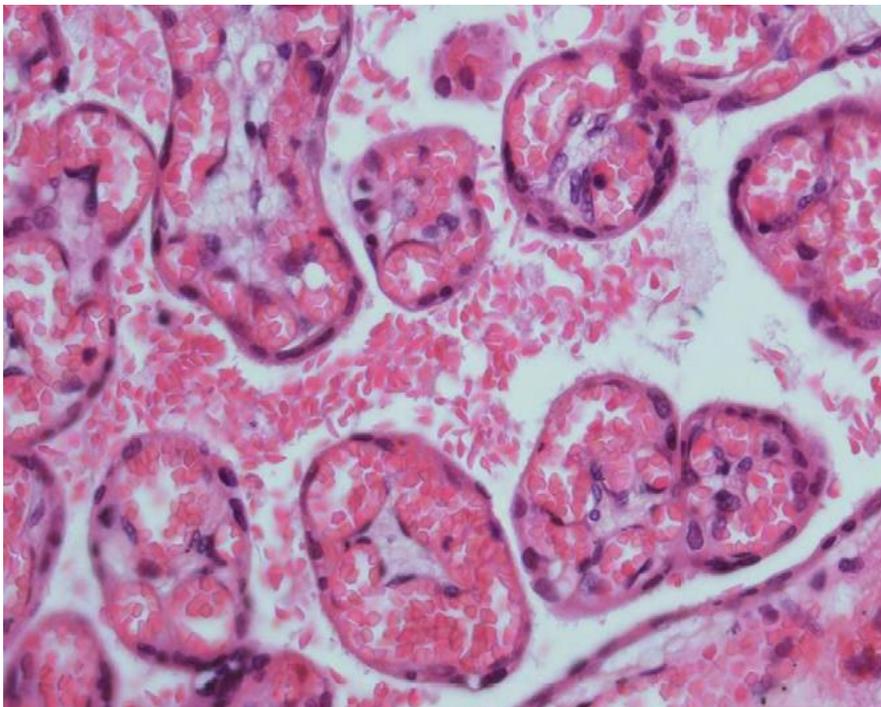


Figure 12 : Hématies en « faucille » ou « grain de riz » dans la chambre intervillieuse, hématies fœtales normales.

Figure tirée à partir de l'article Bessieres [182].

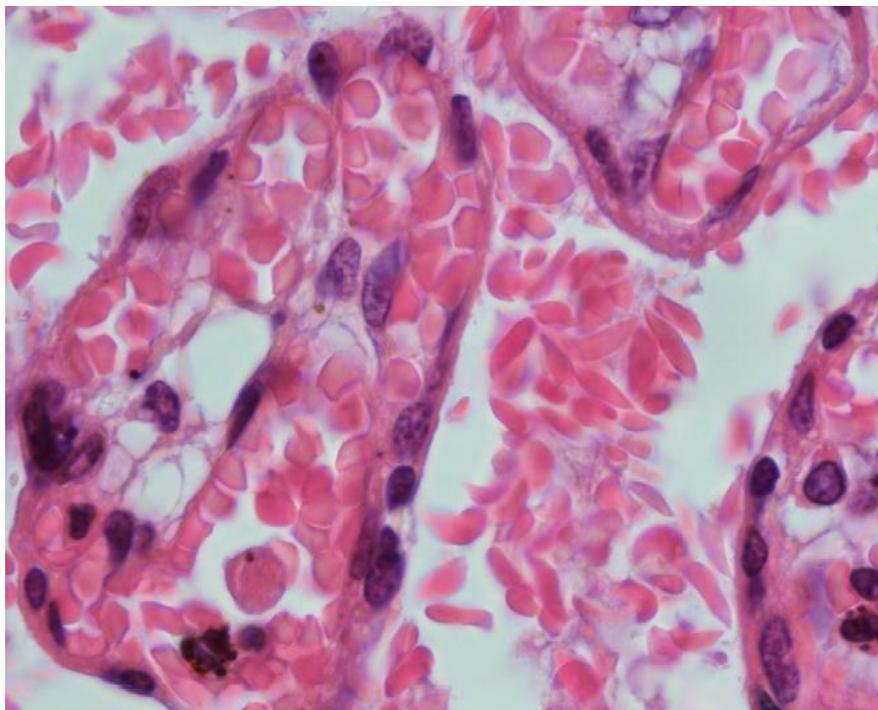


Figure 13 : Hématies maternelles et hématies fœtales.
Figure tirée à partir de l'article Bessieres [182].

3.3.3. Pronostic maternel :

Comme mentionné plus haut, le trait drépanocytaire a longtemps été considéré comme un état bénin. Dans presque tous les cas, l'hémoglobine est composée de 60% à 80% d'hémoglobine A et seulement une anémie légère a été rapportée dans une étude [183]. De plus, certains chercheurs ont rapporté que les femmes enceintes ayant le trait drépanocytaire peuvent avoir un risque accru d'infections des voies urinaires (bactériurie asymptomatique) et de pré-éclampsie [22, 27].

Au fil des années, plusieurs études évaluant l'association entre le trait drépanocytaire et la grossesse ont été publiées, mais fournissent des conclusions incohérentes. Certaines études suggèrent une issue materno-fœtale défavorable en cas d'association grossesse et trait drépanocytaire [25, 184]; alors que d'autres ont été incapables de confirmer une augmentation de

risque [23, 24, 26]. Les différentes complications en cas d'associations grossesse et trait drépanocytaire seront discutées dans la section ci-dessous.

3.3.3.1. Morbidité maternelle

✚ Trait drépanocytose et pré-éclampsie

Des résultats contradictoires ont été rapportés dans la littérature concernant l'augmentation du risque de la pré-éclampsie chez les gestantes porteuses du trait drépanocytaire. En effet, une étude prospective réalisée par Larabee *et al.*, [22] auprès de 1584 afro-américaines a montré une fréquence plus élevée de la pré-éclampsie chez les femmes enceintes ayant le trait drépanocytaire comparées à celles dont l'hémoglobine était normale (24,7% vs 10,3%, $P < 0,0001$). Par contre, Stamilio *et al.*, [23] n'ont observé aucune association significative entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie. Après contrôle des variables potentiellement confondantes à l'aide d'analyse de régression logistique, le trait drépanocytaire n'était pas indépendamment associé à la pré-éclampsie ; le RR ajusté était de 0,5 ; $IC_{95\%} : 0,2 - 1,6$.

Dans une étude réalisée au CHU Point G (Bamako – Mali) entre 1985 et 2003, les auteurs ont observé une association entre le trait drépanocytaire et la prééclampsie ($OR_a = 1,6$; $IC_{95\%} : 1,1 - 2,2$) ; tandis que dans celle réalisée au CHU Gabriel Touré (Bamako – Mali) aucune association n'a été trouvée entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie ($OR_a = 0,9$; $IC_{95\%} : 0,5 - 1,4$ [18]. Ces résultats sont similaires avec ceux rapportés dans d'autres études [26, 29]. Le tableau V résume les différentes études qui ont évalué l'association entre l'hypertension artérielle gestationnelle/ pré-éclampsie et le trait drépanocytaire.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau V: Associations entre l'hypertension artérielle gestationnelle/ pré-éclampsie et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	- HTAG (PE) - OR estimé - [IC _{95%}] - valeur-p
- Adeyemi et al., [24] - Nigéria - Étude cohorte prospective - 2006	- 420 - Africaine - Hôpital universitaire	- HTAG : Pas de définition	HbAS (210) vs HbAA (210)	Prop = 3.8% (n = 8) vs. 2.9% (n = 6) p: 0.81
- Tita et al., [26] - États-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 2007	- 35 743 - Afro-Américaine - Hôpital universitaire	- HTAG: Selon la valeur de la pression artérielle (la pression arterille systolique ≥ 140 mmHg et / ou la pression arterielle diastolique ≥ 90 mmHg). Mesure prise deux fois - PE: HTAG et protéinurie ≥ 300 mg / 24 h	HbAS (3019) vs. HbAA (32,724)	OR _a : 1.1 [IC _{95%} : 0.9–1.2]
- Landman H., [28] - Pays-Bas - Étude de cohorte prospective	- 1662 - Asiatiques noires méditerranéennes	- HTAG: Augmentation de la pression arterielle diastolique de 20	- HbAS (73) vs. HbAA (83) -β-thal heterozygote (40) vs. contrôles	Prop = 6% vs. 9.6% (NS) Prop = 7.5% vs. 10%

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la	Exposition : variable	- HTAG (PE)
- Pays	- Population d'étude	variable dépendante	indépendante	- OR estimé
- Type d'étude	- Lieu d'étude		(effectifs)	- [IC _{95%}]
- Année de la publication				- valeur-p
- 1988	- 2 hôpitaux universitaires - 2 hôpitaux périphériques	mmHg ou plus comme comparée aux valeurs du 1er trimestre	(160) - α -thal (n = 8) vs. Contrôle asiatique (n= 77) -Homozygote α -thal.2 (n= 8) vs. Contrôle femmes noires (n=83)	(NS) Prop = 12.5% vs. 10.4% (NS) Prop = 25.0% vs. 9.6% (NS)
- Larrabee et al., [22] - État-Unis - Étude de cohorte prospective - 1997	- 1584 - Afro-Américaines - Hôpital Universitaire	- PE: Hypertension (pression artérielle) > 140/90 mmHg, ou une augmentation > à 30/15 mmHg par rapport au Baseline) et protéinurie (> 300 mg / 24 h ou > 100 mg / dl dans 2 échantillons aléatoires)	HbAS (n = 162) vs. Non HbAS (n= 1422) Nullipare	RR = 3.0 [IC _{95%} 2.0–4.6] Prop = 33.3% vs. 13.3% (p: 0.002)
- Abdulsalam et al., [25] - Syrie - Étude de cohorte rétrospective - 2003	- 500 - Réfugiés palestiniennes - Cliniques de santé (soins primaires)	- PE : Définition non donnée - PE: No definition given	HbAS (n = 210) vs. HbAA (n = 210)	RR = 1.4 [IC _{95%} : 0.1–13]
- Stamilio et al.,[23]	- 1996	- PE: Pression	HbAS (n = 87) vs. Non	OR _a = 0.5 [IC _{95%} : 0.2–

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la	Exposition : variable	- HTAG (PE)
- Pays	- Population d'étude	variable dépendante	indépendante	- OR estimé
- Type d'étude	- Lieu d'étude		(effectifs)	- [IC _{95%}]
- Année de la publication				- valeur-p
- État-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 2003	- Ethnicité mixte - Hôpital universitaire - * Analyse secondaire sur femmes afro-américaines	artérielle > 140/90 mmHg sur deux prises séparées, au moins 6 h d'intervalle et protéinurie > 300 mg / 24 h ou 1 à 2 croix sur des séries d'examen de contrôle	HbAS (n = 1909)	1.6]

HbAS = trait drépanocytaire. HbAA = hémoglobine normale AA. OR = Odds Ratio. OR_a = Odds Ratio ajusté. RR= Risque Relatif. IC = Intervalle de Confiance. Prop = proportion. P = valeur-p significatif si < 0,05. NS non significatif. PE pré-éclampsie. HTAG hypertension artérielle gestationnelle.

Tableau traduit de l'article Jans et al., [21].

Infections des voies urinaires :

Selon la littérature, trois facteurs peuvent augmenter le risque des infections urinaires chez les femmes enceintes porteuses du trait drépanocytaire : 1) le changement du niveau des globules blancs ; 2) la falciformation des globules rouges ; et 3) le fer libre dans la circulation sanguine [185].

Premièrement, on observe une augmentation du niveau des cellules neutrophiles au cours du 3^e trimestre de la grossesse, ce qui offre une protection contre les infections urinaires durant la grossesse. Cependant, dans le contexte du trait drépanocytaire, cette augmentation n'est pas observée [185].

Deuxièmement, certaines conditions telles que l'hypoxie, l'hyperviscosité, la déshydratation et l'acidose peuvent augmenter la falciformation des globules rouges chez les femmes enceintes porteuses du trait drépanocytaire [185]. Cela augmente le risque de vaso-occlusion, en particulier dans les reins où le milieu est relativement anoxique et hypertonique, ce qui favorise la polymérisation de l'HbS et l'hémolyse, comme en témoignent les taux élevés de lactate déshydrogénase retrouvés dans le sang de ces patientes [185].

Troisièmement, à cause des érythrocytes falciformés, le fer libre est retrouvé dans la circulation sanguine de la mère, ceci favorise une accumulation du fer libre dans les urines, conduisant ainsi à une augmentation du risque d'infection urinaire [20, 26, 185]. Une étude récente de cohorte rétrospective réalisée par Thurman *et al.*, [186] conteste cette hypothèse. Dans cette étude, aucune augmentation de risque de bactériurie asymptomatique ou de la cystite aiguë n'a été trouvée chez les femmes enceintes porteuses du trait drépanocytaire. Cependant, certaines présentaient un taux plus élevé de pyélonéphrite, mais cela était dû au fait

que beaucoup de ces patientes présentaient des facteurs de risque tels que des antécédents de pyélonéphrite ou une non compliancance au traitement.

Une autre revue de la littérature montre que deux des trois études incluses [24, 25, 28] n'ont pas réussi à donner une définition claire des infections urinaires, ce qui peut conduire à un biais de misclassification. Ainsi, l'étude de cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis par Tita *et al.*, [26] a trouvé un OR_a de 1,4 ; $IC_{95\%}$: 1,2 – 1,5 chez les femmes porteuses du trait drépanocytaire comparées aux femmes saines. Tandis que celle réalisée par Abdulsalam *et al.*, [25] en Syrie n'a trouvé aucune association entre le trait drépanocytaire et les infections urinaires, $RR = 1,03$; $IC_{95\%}$: 0,3 – 3,6.

Anémie ferriprive et carence en folate :

Selon une revue de la littérature, trois études incluses ont examiné l'anémie chez les femmes enceintes porteuses du trait drépanocytaire [24, 25, 28]. Aucune de ces études n'a pris en compte l'hémodilution physiologique. Adeyemi *et al.*, [24] n'ont pas donné de définition de l'anémie ferriprive et n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes (femmes avec trait drépanocytaire vs femmes saines). Abdulsalaam *et al.*, [25] ont trouvé une augmentation significative du risque d'anémie chez les porteuses du trait drépanocytaire. Landman H., [28] a trouvé une différence entre les deux groupes seulement lorsque l'anémie ferriprive était associée à une carence en folate. Une proportion significative d'anémie a été observée chez les porteuses du trait drépanocytaire pour des niveaux d'hémoglobine inférieure à 90 g/L (5,5% vs 3,6%, $p < 0,05$). Le tableau VI résume les associations entre l'infection urinaire, l'anémie et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau VI: Associations entre l'infection urinaire, l'anémie et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la	Exposition :	- IU	- Anémie
- Pays	- Population	variable dépendante	variable	- OR estimé	- OR estimé/Proportion
- Type d'étude	- d'étude		indépendante	- [IC/SD/ valeur-p]	- [IC/valeur-p]
- Année de la publication	- Lieu d'étude		(effectifs)		
- Adeyemi <i>et al.</i> , [24] - Nigeria - Étude de cohorte rétrospective - 2006	- 420 - Africaine - Hopital universitaire	Aucune définition donnée	HbAS (n = 210) vs. HbAA (n = 210)	Prop = 4,3% vs 2,3% p: 1.00	Prop = 2.9% vs. 4.3% (p: 0.61)
- Abdulsalam <i>et al.</i> , [25] - Syrie - Étude de cohorte rétrospective - 2003	- 500 - Réfugiées palestiniennes - Clinique de santé (Disposition primaires de soins)	Aucune définition donnée	HbAS n = (98)vs. HbAA (n = 402)	RR = 1,03 [IC : 0.3–3.6]	Prop = 7.1% vs. 2.2% (p: 0.022)
- Tita <i>et al.</i> , [26] - États-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 2007	- 35 743 - Afro-Americane - Hôpital universitaire	- Bactériurie: culture positive sur urine prélevée lors de la consultation	HbAS (n = 3019) vs. HbAA (n = 32724)	OR _a = 1,4 [IC: 1.2–1.5]	

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la	Exposition :	- IU	- Anémie
- Pays	- Population	variable dépendante	variable	- OR estimé	- OR estimé/Proportion
- Type d'étude	d'étude		indépendante	- [IC/SD/	- [IC/valeur-p]
- Année de la publication	Lieu d'étude		(effectifs)	valeur-p]	
- Bail <i>et al.</i> , [27] - États-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 1990	- 1828 - Aucune information donnée sur l'ethnicité - Hôpital universitaire	- Bactériurie: - >100.000 / ml spécimen d'urine	HbAS (n = 914) vs. HbAA (n = 914)	OR = 1,4 (p: 0,011)	Prop = 2,4 % vs A 1,9 % P = 0,99
- Landman H [28] - Pays-Bas - Étude de cohorte prospective - 1988	- 1662 - Asiatiques noires méditerranéen - 2 hôpitaux universitaires - 2 hôpitaux périphériques	- Anémie par carence : Hb <110 g / L et ferritine sérique < 151 g / L Ou Hb < 110 g / L et faible teneur en fer sérique et réactif à la thérapie par le fer Ou - Hb <110 g / L et réduction du volume globulaire moyen et sensible au	- HbAS (n = 73) vs. HbAA (n = 83) - β-thal heterozygote (n = 40) vs. controls (n = 160) - α-thal trait (8) vs. Contrôle asiatique (n = 77) - HbAS (n = 73) vs. HbAA (n = 83) - β-thal heterozygote n = (40)vs.	Prop = 9.6% vs. 7.2% (NS) Prop = 7.5% vs. 9.4% (NS) Prop = - vs. 11.7% Prop = 12.5% vs. 7.2% (NS)	Prop = 30.2% vs. 54.2% (NS) Prop = 15% vs. 53.8% (NS) Prop = 25.0% vs. 53.2% (NS) Prop = 37.5% vs. 54.2% (NS) Prop = 20.6% vs. 4.8% (NS) Prop = 12.5% vs. 5.0%

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la	Exposition :	- IU	- Anémie
- Pays	- Population	variable dépendante	variable	- OR estimé	- OR estimé/Proportion
- Type d'étude	d'étude		indépendante	- [IC/SD/	- [IC/valeur-p]
- Année de la publication	Lieu d'étude		(effectifs)	valeur-p]	
		traitement par le fer combiné au folate et carence en fer	controls (n = 160) - α-thal trait (n = 8) vs. Contrôle Asiatique (n = 77) - Homozygote α-thal.2 (n = 8) vs. Contrôle Noire (n = 83)		(p: <0.05) Prop = - vs. 5.2% (NS) Prop = 25.0% vs. 2.4% (NS)
<p>HbAS = trait drépanocytaire. HbAA = hémoglobine normale AA. DPA = date probable de l'accouchement. OR = Odds Ratio. OR_a = Odds Ratio ajusté. RR= Risque Relatif. IC = Intervalle de Confiance. Prop = proportion. P = valeur-p significatif si < 0,05. NS non significatif. IU, infection urinaire.</p>					

Tableau traduit de l'article Jans et al., [21].

Événements thromboemboliques :

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée, au cours de la grossesse ou du puerperium, auprès de 22 140 femmes Afro-américaines avec hémoglobine normale et 2037 femmes porteuses du trait drépanocytaire. Les auteurs ont rapporté que le RR des événements thromboemboliques veineux associé au drépanocytaire était de 1,6; IC_{95%} : 0,5 – 5,5. Tandis que le RR était de 32,2, IC_{95%} : 9,7 – 107 pour l'HbSS ou l'HbSC. Ils ont conclu que le trait drépanocytaire pouvait entraîner une augmentation modeste du risque d'événements thromboemboliques veineux au cours de la grossesse [187]. Cependant, dans une autre vaste étude réalisée par Pintova *et al.*, [188] chez 12 429 femmes dont 679 femmes noires non hispaniques porteuses du trait drépanocytaire, 5465 femmes noires non hispaniques ayant l'hémoglobine normale et 1162 femmes blanches non hispaniques ayant l'hémoglobine normale, les proportions des événements thromboemboliques veineux étaient similaires chez les femmes noires porteuses du trait drépanocytaire comparés aux femmes noires avec l'hémoglobine normale. Il n'y avait aucune augmentation d'incidence d'événements d'embolies pulmonaires chez les porteuses du trait drépanocytaire. Ils n'ont pas pu détecter de différence significative d'incidence d'événements thromboemboliques veineux au cours du puerperium entre les femmes porteuses ou pas du trait drépanocytaire.

3.3.4. Pronostic fœtal :

3.3.4.1. Morbidité périnatale :

Les principales morbidités périnatales rapportées chez les femmes enceintes porteuses du trait drépanocytaire sont : la prématurité, le petit poids de naissance et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) [21, 23, 26].

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Cependant, les résultats des différentes études évaluant cette problématique sont également contradictoires.

Selon une étude réalisée aux États-Unis incluant 131 gestantes afro-américaines porteuses du trait drépanocytaire, 10,6% présentaient un RCIU, 8,4% une rupture prématurée des membranes [181]. Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre étude réalisée aux États-Unis par Taylor *et al.*, [184]. Ces auteurs rapportent que les femmes enceintes ayant le trait drépanocytaire avaient une durée moyenne de grossesse plus courte (233 ± 45 jours vs 255 ± 34 jours ; $P < 0,001$) et un poids de naissance plus faible (2114 ± 1093 g vs 2672 ± 942 g ; $P < 0,001$) ; lorsqu'on les comparait aux femmes ayant l'hémoglobine normale.

Stamilio *et al.*, [23] n'ont observé aucune association entre l'âge gestationnel et le trait drépanocytaire [23]. Tandis que l'étude de cohorte prospective de Landman [28] a rapporté que les femmes porteuses du trait drépanocytaire avaient un risque plus faible mais non significatif d'accouchement prématuré [28]. Selon une revue de la littérature, ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par le fait qu'aucune étude sur la naissance prématurée n'a précisé si la date prévue d'accouchement avait été confirmée par échographie [21]. Le Tableau VII représente les résultats de différentes études ayant évalué les associations entre l'accouchement prématuré, le petit poids de naissance, le RCIU et le trait drépanocytaire [21].

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau VII: Association entre l'accouchement prématuré, le petit poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin et le trait drépanocytaire dans la littérature

- Premier auteur	- Effectifs (N) - Population d'étude	- Définition de la variable dépendante	- Exposition : variable indépendante (effectifs)	- Accouchement prématuré - OR estimé/propotion/Moyenne - [IC/valeur-p]	- Petit poids de naissance - OR estimé - [IC/SD/valeur-p]	- RCIU - OR estimé/Proportion - [IC/valeur-p]
- Bryant et al., [180] - États-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 2007	- 5 028 - Afro-Américaine non histaminique - >24 SA - Hopital universitaire	- < 37 SA - DPD confirmée par l'échographie : Pas claire	AS (326) vs non AS (4702)			
		- < 37 SA grossesse unique		OR _a = 0,85 [IC : 0,57 - 1,26]		
		- <32 SA		OR _a = 0,15 [IC : 0,05 - 0,49]		
		- <32 SA grossesse unique		OR _a = 0,26 [IC : 0,08 - 0,84]		
- Tita et al., [26] - États-Unis - Étude de cohorte	- 35 743 - Afro-Américain - >22 SA - Hôpital universitaire	- < 37 SA - DPA confirmée par échographie : pas claire	HbAS (3019) vs HbAA (32724)	OR _a = 0,8 [IC : 0,7 - 0,9]	OR _a = 0,9 [IC : 0,8 - 1,1]	OR _a = 1,1 [IC : 0,9 - 1,2]

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	- Accouchement prématuré	- Petit poids de naissance	- RCIU
- Pays	- Population d'étude			- OR estimé/propotion/Moyenne	- OR estimé	- OR estimé/Proportion
- Type d'étude	- Lieu d'étude			- [IC/valeur-p]	- [IC/SD/valeur-p]	- [IC/valeur-p]
- Année de la publication						
- rétrospective - 2007						
- Stamilio et al., [23]	- 1996	- <37 SA	AS (n = 87)	Prop = 11% vs	OR _a = 0,5	
- États-Unis	- Ethnicité mixte	- DPA	vs non AS	11%	[IC : 0,1 -	
- Étude de cohorte rétrospective	- Hôpital universitaire	confirmée par l'échographie : pas claire	(n = 1909)	P = 0,890	2,1]	
- 2003						
- Adeyemi et al., [24]	- 420	- < 2500 g	HbAS (n = 210) vs		Prop = 15,9 % vs 17,8%	Prop = 2,4 % vs A
- Nigéria	- Africaine	- DPA	HbAA n = (210)		P = 0,5	1,9 %
- Étude cohorte prospective	- Hôpital universitaire	confirmée par l'échographie : Oui				P = 0,99
- 2006						
- Abdulsalaam et al., [25]	- 500	- Aucune définition donnée	HbAS (n = 96) vs		RR = 1,1	
- Syrie	- Réfugiées palestiniennes		HbAA (n =		[IC _{95%} : 0,7-2]	

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	- Accouchement prématuré	- Petit poids de naissance	- RCIU
- Pays	- Population d'étude			- OR estimé/propotion/Moyenne	- OR estimé [IC/SD/valeur-p]	- OR estimé/Proportion [IC/valeur-p]
- Type d'étude	- Lieu d'étude			- [IC/valeur-p]		
- Année de la publication						
- Étude de cohorte prospective - 2003	- Clinique de santé		402)			
- Baill et al., [27] - États-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 1990	- 1828 - Aucune information sur l'origine ethnique donnée - Hôpital universitaire	- Poids moyen à l'accouchement - DPA confirmée par l'échographie : pas claire	HbAS (n = 914) vs HbAA (n = 914)		Moy = 3113 g (SD ± 640 g) vs 3062 g (SD ± 638 g). NS	
- Tan et al., [189] - Royaume-Uni - Étude de cohorte rétrospective - 2008	- 16 825 - Toutes les ethnies - Hôpital universitaire - Africaines / Afro-antillaises	- < 10e percentile de naissance (Gardosi) - DPA confirmée par l'échographie: oui	-HbAS (n = 505) vs. Non HbP (n = 16 320)			OR = 1,0 [IC _{95%} :0,81- 1,24] OR = 1,06 [IC _{95%} : 0,84 -1,33]

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N)	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	- Accouchement prématuré	- Petit poids de naissance	- RCIU
- Pays	- Population d'étude			- OR estimé/propotion/Moyenne	- OR estimé [IC/SD/valeur-p]	- OR estimé/Proportion [IC/valeur-p]
- Type d'étude	- Lieu d'étude			- [IC/valeur-p]		
- Année de la publication						
- Landman et al., [28]	- 1662	- <5ème centile à la naissance: corrigé pour le sexe, la parité et l'âge gestationnel	-HbAS (n = 73) vs. HbAA (n = 83)			Prop = 11.1% vs. 2.4%. NS
- Pays-Bas	- Asiatiques noires méditerranéennes		-β-thal hétérozygote (n = 40) vs. contrôles (n = 160).			Prop = 10.0% vs. 7.5%. NS
- Étude de cohorte prospective	- 2 hôpitaux universitaires		α-thal (n = 8) vs. Contrôles asiatiques (n = 77)			Prop = 12.5% vs. 13.0%. NS
- 1988						

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

- Premier auteur	- Effectifs (N) - Population d'étude	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	- Accouchement prématuré - OR estimé/propotion/Moyenne - [IC/valeur-p]	- Petit poids de naissance - OR estimé [IC/SD/valeur-p]	- RCIU - OR estimé/Proportion - [IC/valeur-p]
	- 2 hôpitaux périphériques	- DPA confirmée par l'échographie	- Homozygote α -thal.2 (n = 8) vs. Contrôles noirs (n = 83)			Prop = 12.5% vs. 2.4%. NS

HbAS = trait drépanocytaire. HbAA = hémoglobine normale AA. DPA = date probable de l'accouchement. OR = Odds Ratio. OR_a = Odds Ratio ajusté. RR= Risque Relatif. IC = Intervalle de Confiance. Prop = proportion. Moy = Moyenne. SD = standard Déviation. P = valeur-p significatif si < 0,05. NS non significatif.

Tableau traduit de l'article Jans et al., [21].

3.3.4.2. Mortalité périnatale :

Une association probable entre le trait drépanocytaire et la perte fœtale est rapporté dans la littérature. Selon les résultats de l'étude menée par Taylor *et al.* [184], le taux de mort fœtale était significativement plus élevé chez les porteuses du trait drépanocytaire (3,5% vs 9,7%, $P = 0,015$) par rapport aux femmes enceintes saines [181]. Aussi, une autre étude rapportait-il 8,1% de décès fœtal intra-utérin et de décès néonatal. La plupart des décès fœtaux étaient survenus au début de la grossesse entre 16 – 24 semaines d'aménorrhée (SA) et il y avait des signes d'infection aiguë du liquide amniotique dans la moitié des échantillons, alors que l'histiocytose méconiale, indiquant une hypoxie intra-utérine, était présente dans 92% des cas [181]. Selon les auteurs, ce taux élevé de perte fœtale pouvait être dû à une falciformation des globules rouges dans le système vasculaire placentaire entraînant des diminutions subséquentes de perfusion. Si la présence de globules rouges falciformes est attendue dans les vaisseaux intervilleux après l'accouchement, la découverte de globules rouges falciformes dans le système vasculaire de la décidua était inattendue [181]. Cette découverte est soutenue par la présence de l'histiocytose méconiale associée à l'hypoxie intra-utérine [190]. Par ailleurs, la diminution de la perfusion placentaire, la stase et l'infarctus peuvent entraîner des altérations du milieu intra-utérin, le RCIU, et l'accouchement prématuré. Ces modifications placentaires peuvent rendre ces grossesses vulnérables à l'infection amniotique aiguë ascendante, et par la suite à un décès fœtal. Les associations entre la mortalité périnatale et le trait drépanocytaire sont résumées dans le tableau VIII

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau VIII: Associations entre la mortalité périnatale et le trait drépanocytaire apportées dans la littérature

- Premier auteur - Pays - Type d'étude - Année de la publication	- Effectifs (N) - Population d'étude - Lieu d'étude	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	- TMPN - OR estimé - [IC _{95%}]/ valeur-p]	- Faible score d'Apgar - OR estimé/Proportion - [IC/valeur-p]
- Adeyemi <i>et al.</i> , [24] - Nigéria - Étude cohorte prospective - 2006	- 420 - Africaines - Hôpital universitaire	- HTAG : Pas de définition	HbAS (n = 210) vs HbAA (n = 210)	Prop = 1,0% (n = 2) vs. 3.3% (n = 7) p = 0.20	Apgar 1 : 11,7% vs. 12,9% (p = 0,04) Apgar 5: 0,9% vs. 4,9% (p = 0,04)
- Tita <i>et al.</i> , [26] - États-Unis - Étude de cohorte rétrospective - 2007	- 35 743 - Afro-Americaines - Hôpital universitaire	- HTAG: Selon la valeur de la pression artérielle (la presion arterille systolique ≥ 140 mmHg et / ou la pression arterielle diastolique ≥ 90 mmHg. Mesure prise deux fois - PE: HTAG et protéinurie ≥ 300 mg / 24 h	HbAS (n = 3019) vs. HbAA (n = 32,724)	Mortinatalité et décès néonatal < 28 jours du post-partum: OR _a = 0,7 [IC _{95%} : 0.5-1.0] Mortinaissances: OR _a =0,6 [IC _{95%} : 0.3-0.9]	
- Landman H.,	- 1662	- HTAG:	-HbAS (n = 73)		Prop = 4.2% vs.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

<ul style="list-style-type: none"> - Premier auteur - Pays - Type d'étude - Année de la publication 	<ul style="list-style-type: none"> - Effectifs (N) - Population d'étude - Lieu d'étude 	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	<ul style="list-style-type: none"> - TMPN - OR estimé - [IC_{95%}]/valeur-p] 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible score d'Apgar - OR estimé/Proportion - [IC/valeur-p]
<p>[28]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pays-Bas - Étude de cohorte prospective - 1988 	<ul style="list-style-type: none"> - Asiatiques noires méditerranéennes - 2 hôpitaux universitaires - 2 hôpitaux périphériques 	Augmentation de la pression artérielle diastolique de 20 mmHg ou plus comparée aux valeurs du 1er trimestre	vs. HbAA (n = 83) -β-thal heterozygote (n = 40) vs. controle (n = 160) -α-thal (n = 8) vs. Contrôle asiatique (n = 77) -Homozygote α-thal.2 (n = 8) vs. Contrôle femmes noires (n = 83)		2.4% (NS) Prop = 5.0% vs. 0.6% (NS) – Prop = 12.5% vs. 2.4% (NS)

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

<ul style="list-style-type: none"> - Premier auteur - Pays - Type d'étude - Année de la publication 	<ul style="list-style-type: none"> - Effectifs (N) - Population d'étude - Lieu d'étude 	Definition de la variable dépendante	Exposition : variable indépendante (effectifs)	<ul style="list-style-type: none"> - TMPN - OR estimé - [IC_{95%}]/ valeur-p] 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible score d'Apgar - OR estimé/Proportion - [IC/valeur-p]
<ul style="list-style-type: none"> - Larrabee <i>et al.</i>, [22] - États-Unis - Étude de cohorte prospective - 1997 	<ul style="list-style-type: none"> - 1584 - Afro-Américaines - Hôpital Universitaire 	<ul style="list-style-type: none"> - PE: Hypertension (pression artérielle) > 140/90 mmHg, ou une augmentation > à 30/15 mmHg par rapport au Baseline) et protéinurie (> 300 mg / 24 h ou > 100 mg / dl dans 2 échantillons aléatoires) 	HbAS (n = 162) vs. Non HbAS (n = 1422) Nullipare	RR = 2,7 [IC _{95%} : 0.8–9.4]	

HbAS = trait drépanocytaire. HbAA = hémoglobine normale AA. OR = Odds Ratio. OR_a = Odds Ratio ajusté. RR= Risque Relatif. IC = Intervalle de Confiance. Prop = proportion. P = valeur-p significative si < 0,05. NS non significatif. PE pré-éclampsie. HTAG hypertension artérielle gestationnelle. TMPN = taux de mortalité périnatale

Tableau traduit à partir de l'article Jans *et al.*, [21].

4. MÉTHODOLOGIE

4.1. Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le département de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré de Bamako, centre de référence tertiaire. Cet hôpital offre des services de Gynécologie Obstétrique d'urgence aux femmes référées par d'autres centres de santé de même que des services de soins prénataux et d'accouchement pour les femmes des zones urbaines.

4.2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale qui a porté sur les données du service de Gynécologie Obstétrique des gestantes admises au cours de la période de gravido-puerpéralité au CHU Gabriel Touré pour la période du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2013.

4.3. Population de l'étude :

Elle est constituée de l'ensemble des admissions en obstétrique au CHU Gabriel Touré et des gestantes admises directement ou référées/évacuées des autres structures sanitaires de niveau inférieur.

4.4. Échantillonnage :

Il s'agit d'un échantillonnage exhaustif de toutes les gestantes ayant effectué l'électrophorèse de l'hémoglobine admise dans le service de Gynécologie Obstétrique du CHU Gabriel Touré.

4.4.1. Critères d'inclusion :

Toutes les gestantes ayant bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine ont été retenues dans l'étude. Les analyses ont concerné seulement les femmes porteuses d'hémoglobine AS et AA.

4.4.2. Critères de non inclusion

Les gestantes n'ayant pas bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine de même que celles ayant des dossiers incomplets n'ont pas été incluses. Celles ayant d'autres formes d'hémoglobinopathies comme SS, SC, AC et S β -thal n'ont également pas été incluses de l'analyse.

Collecte des données :

4.4.3. Source de données :

L'étude a porté sur la base des données du service de gynécologie et obstétrique du CHU Gabriel Touré. Depuis 2003, une base de données obstétricale a été mise en place dans ce centre. Elle est régulièrement mise à jour par une sage-femme senior laquelle est aidée par des étudiants en thèse de médecine. La base permet de suivre l'évolution des pathologies rencontrées chez les gestantes admises au CHU Gabriel Touré au cours de la période gravido-puerpérale. Elle inclut les variables relatives à l'identité de la gestante, ses antécédents, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, le devenir de la mère et de son nouveau-né.

4.4.4. Collecte des données sociodémographiques, cliniques et antécédents obstétricaux

Les données extraites de la base ont été collectées à l'aide d'un questionnaire administré face à face lors de l'admission de la gestante. Les variables d'intérêt ont porté sur les caractéristiques sociodémographiques (l'âge de la gestante, la situation matrimoniale, le niveau d'éducation, la profession, l'indice de masse corporelle [IMC], l'ethnie, etc.); les caractéristiques comportementales (la réalisation de la consultation prénatale [CPN], les antécédents de fausse couche provoquée, etc.) ; les antécédents familiaux et obstétricaux (les antécédents familiaux et obstétricaux d'HTA, les antécédents du HELLP syndrome, le diabète, la parité, la gestité, la

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

grossesse multiple, etc.) ; et le pronostic materno-fœtal (décès maternel, décès périnatal et mortinaissance). Les principales variables d'intérêt sont résumées dans le tableau IX.

Tableau IX : Les variables retenues dans l'étude

Variables	Échelles de mesure
Âge en année à partir du dernier anniversaire	< 20 20 – 34 ans 35 ans et plus
Statut matrimonial	1 = Mariée 2 = Célibataire
Niveau d'éducation	1 = Scolarisée 2 = Non Scolarisée 3 = Non précisée
Profession de la gestante	1=Commerçante 2=Ménagère 3=Étudiante
Trait drépanocytaire	1 = Oui 2 = Non
Âge gestationnel ou terme en semaine d'aménorrhée	À partir de la date des dernières règles ou de la première échographie
Type de grossesse	1= Grossesse multiple 2 = Grossesse unique
Consultation prénatale	1 = Oui 2 = Non
Mode d'admission	1 = Venue d'elle-même 2 = Référée à froid 3 = Évacuée
Gestité	1 = Nulligeste 2 = Primigeste 3 = Paucigeste 4 = Multigeste 5 = Grande multigeste
Parité	1 = Nullipare 2 = Primipare 3 = Paucipare 4 = Multipare
Indice de masse corporelle en (Kg/m ²)	< 30 ≥ 30
Diabète	1 = Oui 2 = Non

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

Variables	Échelles de mesure
HTA* chronique	1 = Oui 2 = Non
Antécédents de pré éclampsie	1 = Oui 2 = Non
Antécédents d'éclampsie	1 = Oui 2 = Non
Antécédents de HELLP* syndrome	1 = Oui 2 = Non
Antécédents familiaux d'HTA	1 = Oui 2 = Non
Antécédents de fausse couche	1 = Oui 2 = Non
Intervalle inter génésique en année*	0 1 – 2 3 – 4 5 et plus
Voie d'accouchement	1 = Voie vaginale 2 = Césarienne
Infection urinaire	1 = Oui 2 = Non
Pré éclampsie	1 = Oui 2 = Non
Éclampsie	1 = Oui 2 = Non
Hématome retro placentaire	1 = Oui 2 = Non
Placenta prævia	1 = Oui 2 = Non
Anémie	1 = Oui 2 = Non
Rupture prématurée des membranes	1 = Oui 2 = Non
Insuffisance rénale	1 = Oui 2 = Non
Poids du nouveau-né en gramme	< 1500 [1500-2500[≥ 2500
Retard de croissance intra-utérin	1 = Oui 2 = Non
Mortalité périnatale	1 = Oui 2 = Non
Mortalité néonatale	1 = Oui 2 = Non

4.4.5. Collecte des données médicales :

Au cours du 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre de la grossesse, le dépistage des infections urinaires a été effectué avec des bandelettes sur des urines fraîches, émises depuis moins d'une heure. Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) a également été effectué pour le dépistage de la pyélonéphrite au cours du 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre. Le diagnostic de l'insuffisance rénale a été fait à l'aide du dosage sanguin de la créatinine.

4.4.5.1. Typage de l'hémoglobine :

Le typage des hémoglobines a été fait par l'électrophorèse. Ainsi, trois techniques d'électrophorèse ont été utilisées pour la détection des hémoglobinopathies. L'électrophorèse sur gel d'agarose à pH acide a été utilisée à l'INRSP et celle à pH basique à la BIOTECH et au laboratoire Mérieux de Bamako ; la chromatographie à haute performance (HPLC) au CRLD et la méthode d'électrophorèse capillaire au laboratoire Algi.

1. Électrophorèse sur gel d'agarose : C'est une technique utilisée en biologie moléculaire pour séparer les molécules en fonction de leur charge, de leur taille (poids moléculaire) ou les deux à la fois sous l'effet d'un champ électrique. L'électrophorèse sur gel d'agarose à pH alcalin permet la détection des hémoglobines HbA, HbF, les combinaisons HbS/D/G et HbA2/C/O. En complément du milieu alcalin, le milieu acide est utilisé pour la séparation des hémoglobines HbC, HbE, HbO, ainsi que HbS de HbD et HbG. Cependant, aucune technique électrophorétique ne permet de différencier les HbE et HbO ainsi que les HbD et HbG [191].

2. Électrophorèse capillaire (EC) : C'est la technique la plus récente développée pour l'étude de l'hémoglobine (117). Contrairement aux techniques citées ci-dessus, la migration se fait dans un capillaire de

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

silice avec un tampon alcalin soumis à un voltage. Elle permet la détection des hémoglobines HbA1, HbA2, HbS, HbC, HbE et HbD. Sa sensibilité et spécificité des variantes d'hémoglobine sont respectivement estimées à 100% [192].

- 3. Chromatographie :** La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) sépare les différentes fractions d'hémoglobine en fonction de la force de leurs interactions ioniques sur une colonne échangeuse de cations. Elle permet la détection des hémoglobines HbS, HbC, HbE, HbO-Arab, HbD-Punjab et G-Philadelphia. Toutefois, l'HbE et Hb Lepore ne sont pas séparées de l'HbA2. Sa sensibilité est également faible pour la détection des hémoglobines à faible concentration [193].

4.5. Définitions opérationnelles :

Variable indépendante principale :

C'est la variable explicative dont la variation influence la variable dépendante. Dépendamment des situations, elle est aussi appelée variable d'exposition, variable explicative ou facteur de risque. Dans notre étude, le trait drépanocytaire AS constitue notre variable indépendante principale (variable d'exposition principale).

✚ Variable dépendante principale :

C'est la variable que l'on souhaite expliquer. Elle est aussi appelée issue « outcome en anglais ». Dans notre étude, la pré-éclampsie est notre variable dépendante. Elle a été définie comme une tension artérielle (TA) systolique ≥ 140 mm Hg et ou TA diastolique ≥ 90 mm Hg) et une protéinurie significative (≥ 300 mg) développées à partir de 20 SA.

✚ Variable médiatrice :

C'est la variable qui est sur le chemin causal entre une variable indépendante et une variable dépendante. Elle permet d'expliquer le mécanisme par lequel une exposition (variable indépendante) cause une issue (variable dépendante). Les infections du haut appareil urinaire représentent la variable médiatrice dans notre étude. La variable a été définie comme toute anomalie touchant le haut appareil urinaire (insuffisance rénale, pyélonéphrite, néphrites d'origine diverses).

4.6. Analyse statistique :

Toutes les analyses ont été effectuées par le logiciel SAS (SAS 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Nous avons utilisé des statistiques descriptives pour analyser les données sociodémographiques, cliniques et les antécédents médicaux (objectif 1). Le test de Khi-Carré de Pearson a été utilisé pour apprécier la différence statistique entre les fréquences.

L'association entre le trait drépanocytaire et la survenue de la pré-éclampsie a été étudiée par l'inférence causale qui permet de tirer une conclusion sur un lien de causalité entre une variable indépendante (trait drépanocytaire) et une variable dépendante (pré-éclampsie). Toutefois, pour faire de l'inférence causale valide à partir des données observationnelles comme dans notre cas (données transversales), il est important de traiter adéquatement la confusion engendrée par un ou des facteurs de confusion.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Cependant, la confusion n'est pas toujours facile à reconnaître; dans la définition traditionnelle, un facteur de confusion est un facteur associé à l'exposition (variable indépendante), à l'issue (variable dépendante) et il n'est pas sur le chemin causal entre l'exposition et l'issue [194]. Bien que cette définition soit claire, les études récentes montrent qu'elle n'est insuffisante dans la pratique pour corriger le biais de confusion [195-197]. De fait, les diagrammes causaux appelés graphes acycliques dirigés (DAG) sont de plus en plus utilisés en épidémiologie moderne, principalement en raison de la popularisation de cette technique par Sander Greenland et plus récemment par Miguel Hernan [197-201]. Le DAG est une représentation visuelle des hypothèses causales qui aide à identifier la présence de confusion en utilisant des critères appelés porte arrière « back-door criterion » [196, 202].

Afin d'identifier les variables potentiellement confondantes de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie, nous avons réalisé une revue approfondie de la littérature qui avait pour but d'identifier l'ensemble des déterminants ou facteurs de risque associés au trait drépanocytaire [20, 25-27, 184, 189, 203], l'ensemble des facteurs de risque de la pré-éclampsie [204-210] et les facteurs intermédiaires potentiels de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie [20, 21]. Nous avons par la suite élaboré un DAG à l'aide des variables préalablement identifiées dans la littérature (Figure N°14). Comme on peut le remarquer sur cette figure, nous n'avons pas de variable répondant aux critères de confusion. Les complications dues au trait drépanocytaire ne doivent pas être ajustées, car ceci peut engendrer un sur-ajustement puisqu'elles sont associées à l'exposition seulement. En absence de facteurs de confusion connus, il est recommandé d'ajuster pour les facteurs de risque de la variable dépendante (dans notre cas, la pré-

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

éclampsie), ceci permet d'augmenter la puissance statistique du modèle [211].

Après l'identification des variables d'ajustement à l'aide du DAG, nous avons construit un premier modèle de régression logistique multivariée pour évaluer l'association entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie. Ce modèle était composé du trait drépanocytaire comme variable d'exposition principale (hémoglobine AS vs hémoglobine AA); et les variables d'ajustement étaient les suivantes : l'âge (< 20 ans; 20 – 34 ans et > 35 ans); le niveau de scolarité de la gestante (non scolarisée vs scolarisée); l'indice de masse corporelle [IMC] (< 30 kg/m² vs > 30 kg/m²); la parité (nullipare; primipare; paucipare et multipare); la grossesse multiple (oui vs non); l'intervalle inter-génésiq ue (0; 1-2 ans; 3-4 ans; 5 et plus); les antécédents médicaux d'HTA (oui vs non); les antécédents familiaux d'HTA (oui vs non); l'HTA chronique (oui vs non); les antécédents du HELLP [Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count] syndrome (oui vs non) et la réalisation de la CPN (oui vs non). A partir de ce modèle complet (incluant toutes les variables potentiellement confondantes ou d'ajustement dans notre base de données), nous avons réduit manuellement le modèle par la méthode d'élimination descendante. Ainsi, les variables ayant une valeur p élevée ont été retirées une par une du modèle. À chaque retrait, nous avons vérifié si ce retrait n'engendre pas un changement de plus de 10% du Odd Ratio (OR) du trait drépanocytaire estimé à partir du modèle complet. La formule ci-dessus a été utilisée pour cette évaluation (objectif 2).

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Formule pour l'évaluation de la confusion

$$\frac{\text{OR trait drépanocytaire (modèle complet)} - \text{OR trait drépanocytaire (modèle réduit)}}{\text{OR trait drépanocytaire (modèle réduit)}}$$

Les variables dont le retrait engendrait un changement de plus de 10% des paramètres estimés ont été laissées dans le modèle. Celles dont le retrait n'engendrait pas de changement, mais qui sont connues comme des facteurs fortement associés à la pré-éclampsie ont également été laissées dans le modèle, ceci permet d'assurer une bonne validité d'apparence.

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

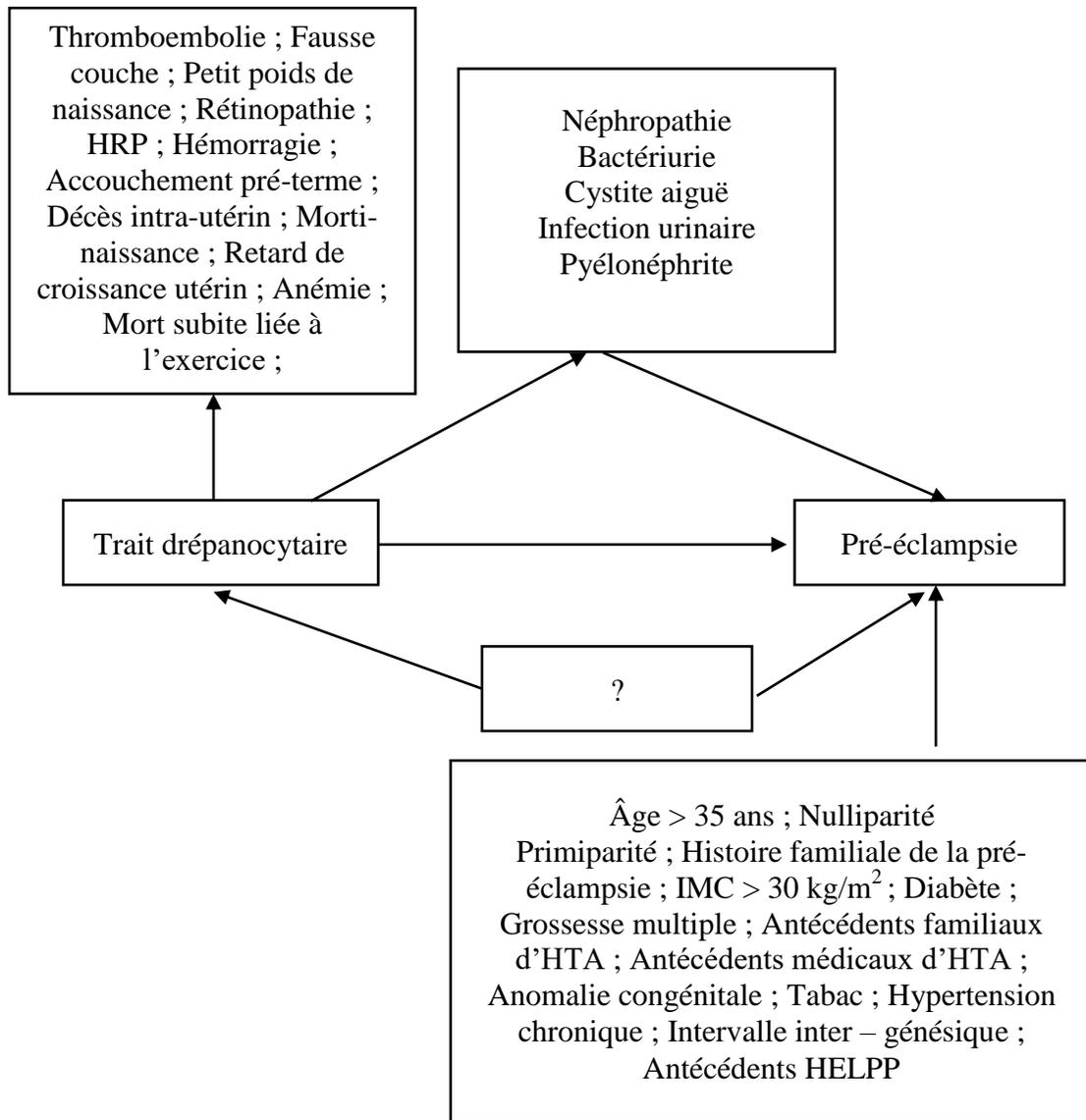


Figure 14 : Graphe Acyclique Dirigé (DAG) de la relation causale entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie.

Note : Un ensemble de variables potentiellement confondantes (L) satisfait au critère porte-arrière pour une paire de variables ordonnée (X = trait drépanocytaire, Y = pré-éclampsie) dans un DAG si : (i) aucune variable dans L n'est un descendant de l'exposition (trait drépanocytaire) et (ii) L bloque tous les chemins portes-arrières entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie. Le point d'interrogation (?) signifie que nous n'avons pas trouvé de variable dans la littérature correspondante à cette hypothèse. La liste des variables présentée sur la figure n'est pas exhaustive ; elle a été élaborée en fonction des variables disponibles dans la base.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Afin d'interpréter la mesure d'association de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie comme une association causale, nous avons évalué les critères de causalité. L'un de ces critères suppose que l'intensification de l'exposition (la dose) entraîne une aggravation de son effet. Autrement dit, est-ce que le risque de survenue de la pré-éclampsie augmente avec l'augmentation du taux d'hémoglobine S ? Pour répondre à cette question, nous avons effectué une analyse de dose-réponse (objectif 2). Ainsi, nous avons utilisé un modèle multivarié de régression logistique de la pré-éclampsie en fonction des taux de l'HbS. La variable dépendante était donc la pré-éclampsie et la variable indépendante était les taux d'HbS codés en trois modalités (< 30% ; 30 – 39% et > 40%). Les variables d'ajustement étaient les mêmes que celles utilisées dans le modèle précédent.

Par ailleurs, pour avoir des estimations non biaisées, différentes hypothèses du modèle de régression logistique doivent être respectées. Ces différentes hypothèses sont les suivantes :

 **La linéarité :**

Un modèle de régression logistique suppose une relation linéaire entre chacune des variables indépendantes et le log de la cote de la variable dépendante. Cette hypothèse peut être vérifiée par l'absence d'une relation résiduelle entre la variable dépendante et chacune des variables indépendantes. Ainsi, nous avons vérifié la linéarité à l'aide des résidus studentisés qui permet de vérifier la présence d'une relation résiduelle. En d'autres termes, nous avons vérifié une relation linéaire entre chacune des modalités de différentes variables indépendantes (exemple, trait drépanocytaire, âge, HTA, etc.) et le log de la cote de la pré-éclampsie. En cas de présence de relation résiduelle, une transformation logarithmique ou

de racine carré de la variable problématique a été effectuée pour corriger la non-linéarité de la variable.

L'indépendance :

La régression logistique suppose également une indépendance intra et inter sujet (gestantes). Autrement dit, il ne doit pas y avoir de dépendance entre les observations du même individu (dépendance inter – sujet, exemple : mesure répétée sur le même individu), et pas de dépendance entre les individus du même groupe (dépendance intra-groupe). Cette hypothèse concerne la mesure de la variable dépendante seulement (la pré-éclampsie). Elle se vérifie par la compréhension du type d'étude. Dans notre contexte, nous avons réalisé une étude transversale dont les données ont été collectées à un seul moment. Ainsi, il n'y a eu aucune mesure répétée de la pré-éclampsie chez la même gestante (pas de dépendance inter – sujet). De plus, notre étude n'est pas multicentrique où l'on peut suspecter une dépendance intra-sujet entre les gestantes provenant du même centre de santé sanitaire. L'hypothèse d'indépendance était donc respectée.

La multicollinéarité :

Elle est présente quand deux variables indépendantes apportent la même information dans le modèle. Ceci peut conduire à une augmentation de la variance laquelle engendre une instabilité du modèle. Cette hypothèse a été vérifiée en calculant les facteurs d'inflation de la variance (Variance Inflation Factor, VIF) pour chacune des variables indépendantes. Ainsi, un $VIF < 10$ signifie l'absence de multicollinéarité. Nous avons utilisé un modèle de régression linéaire qui est recommandé pour la vérification de la multicollinéarité puisque c'est le seul modèle dans SAS ayant l'option permettant de calculer le VIF. Les variables ayant un $VIF > 10$ ont été retirées du modèle final. Dans notre étude, aucune variable n'avait un VIF

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

supérieur à 10. Toutefois, pour avoir une meilleure stabilité du modèle, des variables ayant des VIF trop différents de la majorité ont été retirées (parité $VIF > 6$); tous les VIF étaient < 2 .

 **Données extrêmes ou aberrantes :**

La présence des données extrêmes ou aberrantes peut avoir une influence sur les paramètres estimés par le modèle de régression logistique en entraînant également une instabilité dudit modèle. Cette hypothèse a été vérifiée à l'aide des distances de Cook et des DFBETAS. En cas de présence de données extrêmes, les valeurs extrêmes ont été retirées de la variable. Nous avons trouvé des données extrêmes pour les variables de CPN et les antécédents d'HTA. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour vérifier l'impact de ce retrait en comparant les estimés du OR du trait drépanocytaire avant et après le retrait des dites variables ayant des valeurs extrêmes.

 **La séparation (quasi-) complète :**

Ce problème est rencontré quand une variable indépendante arrive à prédire parfaitement certaines variables observées. Ce problème s'explique par l'absence ou peu d'évènement dans certaines modalités de la variable en cause, surtout s'il y a moins d'effectifs dans la catégorie de référence. Dans ce cas, l'estimation des paramètres du modèle devient impossible (problème de convergence). Ce problème peut être corrigé en regroupant les modalités ayant de faibles effectifs avec d'autres modalités tout en faisant attention d'éviter une perte d'information (c'est-à-dire il faut éviter de regrouper les modalités ayant des risques différents). Dans notre étude, nous n'avons pas rencontré de problèmes de séparation, tous nos modèles de régression logistique répondaient aux critères de convergence du modèle.

Toujours dans le but d'explorer l'association causale entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie, la seconde étape de notre analyse a

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

constitué à l'exploration du mécanisme par lequel la pathologie rénale joue un rôle de médiation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie (objectif 2). Pour ce faire, nous avons également effectué une revue de la littérature afin d'identifier les différentes voies permettant d'expliquer la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie [20, 25-27, 184, 189, 203-210]. Selon la littérature l'une des complications du trait drépanocytaire est l'infection du haut appareil urinaire, laquelle est considérée comme un facteur de risque important de la pré-éclampsie selon plusieurs auteurs (voir la DAG de la Figure N°15).

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé une analyse de médiation permettant de décortiquer l'effet total de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie en « effet direct » et en « effet indirect ». L'évaluation de l'effet indirect est utile pour comprendre les mécanismes d'une relation entre une exposition et une issue [20, 21]. Cette analyse de médiation nous permet d'estimer la proportion de l'effet du trait drépanocytaire qui passe par les infections du haut appareil urinaire pour causer la pré-éclampsie. Notre analyse de médiation a été essentiellement basée sur l'approche proposée par VanderWeele et *al.*[212]. Toutefois, cette approche exige le respect de certaines hypothèses qui sont :

- 1) toutes les variables potentiellement confondantes (C) de l'effet total doivent être identifiées (voie a, b et c Figure N° 15) ;
- 2) absence des variables de confusion de la relation entre le médiateur et la pré-éclampsie (voie b) ;
- 3) absence des variables de confusion non mesurées entre le trait drépanocytaire et le médiateur (voie a);
- 4) l'ensemble de variables de confusion de l'effet total doit être suffisant pour respecter les hypothèses 2 et 3 (voir le DAG de la Figure N° 15).

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Pour estimer l'effet total, nous avons utilisé un premier modèle de régression logistique du trait drépanocytaire en fonction de la pré-éclampsie ajusté pour les facteurs de risque de la pré-éclampsie. Ce modèle a été élaboré selon les recommandations de VanderWeele et *al.*, [212] et il permettait le respect des hypothèses 1 et 2 citées ci-haut.

Pour l'estimation de l'effet indirect, VanderWeele et *al.*, [212] propose d'utiliser une régression logistique permettant le respect des hypothèses 1 à 4. Nous avons donc élaboré un deuxième modèle de régression logistique pour évaluer l'association entre le trait drépanocytaire et l'infection du haut appareil urinaire ajusté pour les mêmes facteurs de risque de la pré-éclampsie cités plus haut.

L'effet direct de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie a été estimé en utilisant un troisième modèle de régression logistique de la pré-éclampsie en fonction du trait drépanocytaire ajusté pour les mêmes facteurs de risque de la pré-éclampsie et du médiateur (infection du haut appareil urinaire).

Nous avons par la suite utilisé la macro élaborée par Valeri et VanderWeele [213] pour estimer les effets totaux, directs et indirects de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie avec les intervalles de confiance estimés par la technique du bootstrap (une technique de ré-échantillonnage couramment utilisée pour estimer les intervalles de confiance). Enfin, toutes les hypothèses du modèle de régression logistique citées plus haut ont été vérifiées pour les trois modèles.

L'OR estimé par le modèle de régression logistique est une mesure sur une échelle multiplicative. Pour calculer la proportion de l'effet du trait drépanocytaire qui passe par l'infection du haut appareil urinaire, nous avons

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

ramené l'OR sur une échelle additive (différence de risque). La formule ci-dessous a été utilisée pour ce calcul.

$$\frac{\text{OR trait drépanocytaire de l'effet direct} \times (\text{OR effet indirect} - 1)}{\text{OR trait drépanocytaire de l'effet total} - 1}$$

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

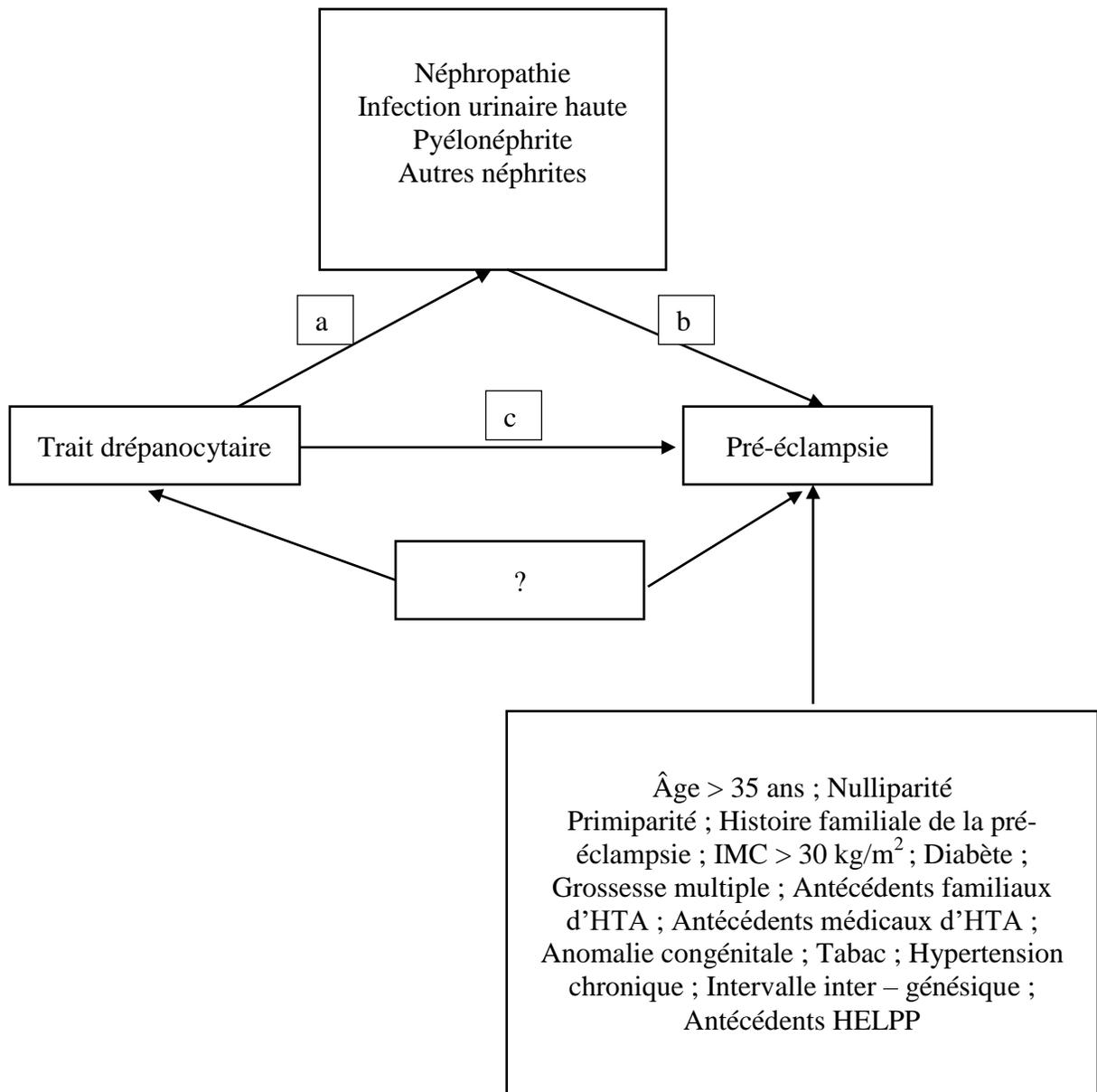


Figure 15 : Graphe acyclique dirigé de la relation causale entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie passant par le médiateur (néphropathie)

Condition de la médiation

- Il faut une association entre la variable indépendante (trait drépanocytaire) et l'intermédiaire (néphropathie) (voie a).
- Il faut une association entre l'intermédiaire et la variable dépendante (voie b).
- Il faut une association entre la variable indépendante et la variable dépendante (voie c).

Le point d'interrogation (?) signifie que nous n'avons pas trouvé dans la littérature une variable correspondante à cette hypothèse. La liste des variables sur la figure n'est pas exhaustive ; elle a été élaborée en fonction des variables disponibles dans la base.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Afin d'apprécier l'influence du trait drépanocytaire sur le pronostic materno-foetal de la pré-éclampsie, des statistiques descriptives ont été utilisés en premier lieu (objectif 3). Les fréquences des morbidités maternelles et périnatales ont ainsi été calculées et la différence entre les mères porteuses du trait drépanocytaire AS et AA a été évaluée à l'aide du test Khi-carré de Pearson.

Un modèle multivarié de régression logistique a été utilisé pour identifier les facteurs influençant les décès périnataux chez les mères pré-éclamptiques AS. Le modèle a été ajusté pour les facteurs de risque de décès périnataux préalablement identifiés dans la littérature [20, 25, 26].

 **Traitement des données manquantes :**

Comme recommandé par STROBE [212], une attention particulière a été portée aux données manquantes. Une approche courante pour traiter les données manquantes consiste à restreindre les analyses aux personnes ayant des données complètes sur toutes les variables requises pour l'analyse. Bien que ces analyses soient impartiales dans de nombreuses circonstances, elles peuvent être biaisées et toujours inefficaces [214]. Un biais peut survenir si les gestantes avec des données manquantes n'ont pas les mêmes caractéristiques que celles ayant des données complètes. Ainsi, les données manquantes peuvent non seulement réduire la taille d'échantillon (perte de puissance statistique), mais elles peuvent également induire un biais de sélection. Aussi, si la variable ayant des informations manquantes est une variable de confusion, l'utilisation de cette variable dans le modèle peut engendrer un biais de confusion résiduelle, car la variable sera partiellement ajustée dans le modèle multivarié. Dans notre contexte, les informations complètes sur l'ensemble des variables utilisées étaient disponibles pour 65% des gestantes (n = 917). La variable ayant beaucoup de données

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

manquantes était le niveau de scolarité (28%). Cette variable a été retirée des analyses. Après ce retrait l'information était complète pour 92,96% des gestantes, ce qui représente 7,04% de données manquantes.

5. RÉSULTATS

5.1. Fréquence du trait drépanocytaire au CHU Gabriel Touré

Entre 2003 et 2013, nous avons enregistré 33 916 admissions au cours de la période de gravido-puerpéralité. De ces admissions, les tests d'hémoglobinopathie ont été réalisés chez 1 516 gestantes (4,5%). Les différents types d'hémoglobine identifiés étaient les suivants : 73,2% d'hémoglobine AA (1 109/1 516) ; 18,7% % d'hémoglobine AS (284/1 516) ; 1,2 % d'hémoglobine SS (18/1 516) ; 3,6% d'hémoglobine AC (54/1 516) ; 2,9% % d'hémoglobine SC (44/1 516) et 0,4 % d'hémoglobine S β (6/1 516).

5.2. Évolution de la prévalence du trait drépanocytaire

La Figure N°16 représente l'évolution du trait drépanocytaire chez les gestantes admises au CHU Gabriel Touré sur une période de onze ans. La courbe évolutive présente plusieurs phases, une première phase où l'on observe une diminution de la prévalence du trait drépanocytaire en 2004. La deuxième phase montre une augmentation exponentielle de la prévalence du trait drépanocytaire chez les gestantes admises au CHU Gabriel Touré jusqu'en 2006. Par la suite, une diminution de la prévalence est observée entre 2007 à 2012 et on observe une nouvelle augmentation de la prévalence à cette période. Cette variation était statistiquement significative selon le test de Khi-Carré de Pearson (valeur- $p < 0,0001$).

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

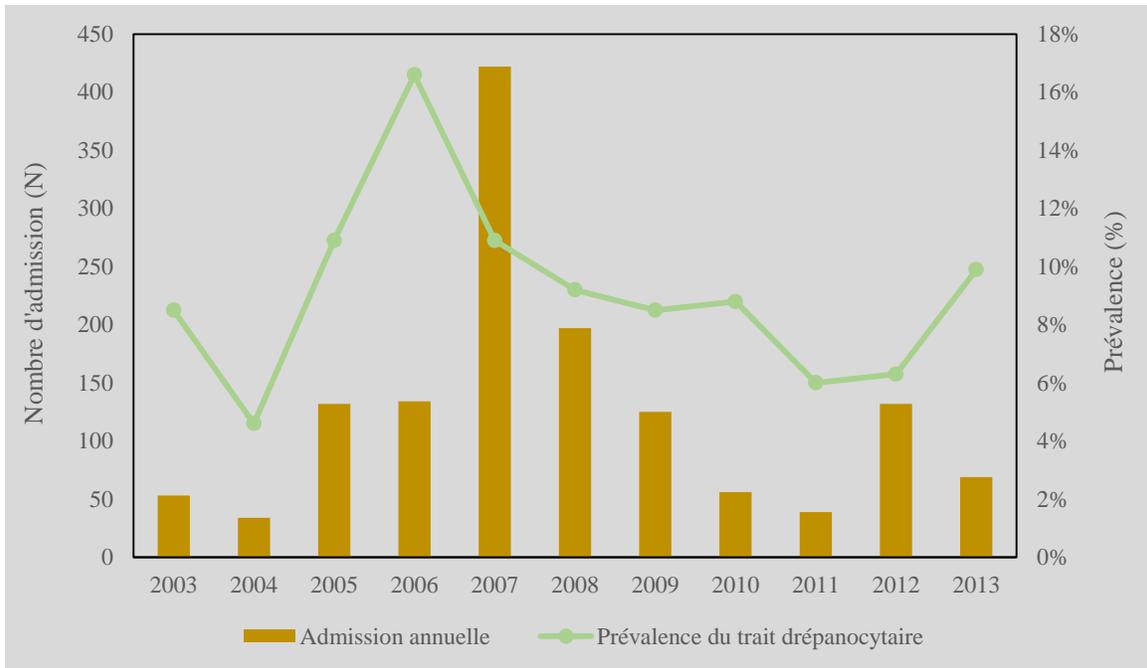


Figure 16 : Évolution de la prévalence du trait drépanocytaire chez les gestantes admises au CHU GT 2003 – 2013.

La Figure N°17 représente la fréquence du type de grossesse en fonction du profil d'hémoglobine. Nous avons observé une fréquence plus élevée de grossesse unique ou multiple chez les gestantes ayant le profil d'HbAA par rapport à celles ayant l'HbAS.

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

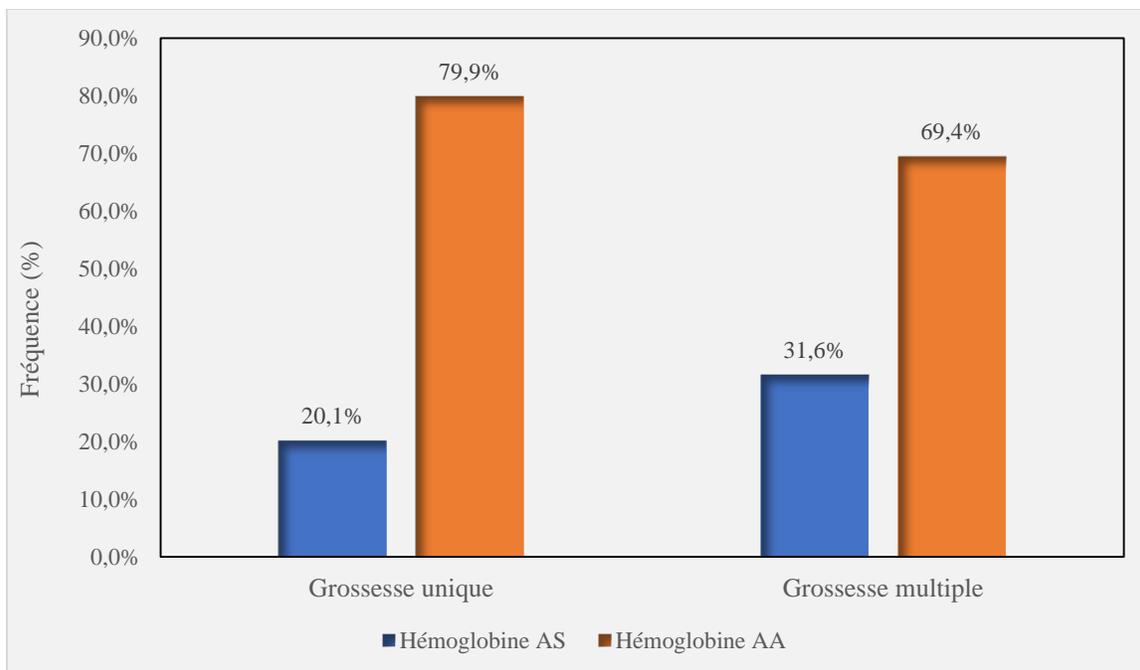


Figure 17 : Fréquence du type de grossesse selon le profil d'hémoglobine

5.3. Profil sociodémographique et les antécédents obstétricaux des gestantes

Ces caractéristiques sont résumées dans le Tableau X. Nous avons observé que les gestantes ayant le trait drépanocytaire étaient plus âgées que celles ayant le profil d'HbAA (14,5 vs 13,5%). Nous n'avons pas noté de différence significative de l'IMC entre les deux groupes de même que la fréquence de la parité et la gestité entre les deux groupes. Les gestantes ayant le profil du trait drépanocytaire étaient plus fréquentes dans le groupe de diabétique comparativement aux gestantes ayant l'HbAA (10,2% vs 8,7%). Elles avaient également une fréquence plus élevée d'antécédents du HELLP syndrome. Le mode d'admission prédominant chez les gestantes avec trait drépanocytaire était la situation non urgente (venues d'elles-mêmes).

Tableau X: Caractéristiques sociodémographiques et antécédents obstétricaux des gestantes ayant effectué l'électrophorèse.

Variables mesurées	Trait drépanocytaire AS N (%)	Hémoglobine AA N (%)
Âge en année		
< 20	54 (19,0)	246 (22,8)
20-34	189 (66,6)	713 (64,3)
35 et plus	41 (14,4)	150 (13,5)
Statut matrimoniale		
Mariée	271 (95,4)	1053 (95,0)
Célibataire	13 (4,6)	56 (5,0)
Niveau de scolarité		
Non scolarisée	53 (18,9)	250 (22,5)
Scolarisée*	145 (51,6)	555 (50,1)
Non précisée	83 (29,5)	304 (27,4)
Profession		
Commerçante	82 (28,9)	280 (25,3)
Ménagère	137 (48,2)	596 (53,7)
Fonctionnaire	24 (8,5)	72 (6,5)
Étudiante	41 (14,4)	161 (14,5)
Indice de masse corporelle, (Kg/m²)		
< 30	57 (20,1)	225 (20,3)
≥ 30	227 (79,9)	884 (79,1)
Mode d'admission		
Venue d'elle-même	206 (72,5)	750 (67,6)
Référée à froid	43 (15,1)	179 (16,1)
Évacuée	35 (12,3)	180 (16,2)
Gestité		
Nulligeste	76 (26,8)	309 (27,9)
Primigeste	108 (38,0)	411 (37,1)
Paucigeste	69 (24,3)	248 (22,4)
Multigeste	31 (10,9)	141 (12,7)
Grande multigeste	76 (26,8)	309 (27,9)
Parité		
Nullipare	89 (31,3)	349 (31,5)
Primipare	60 (21,1)	268 (24,2)
Paucipare	91 (32,0)	299 (27,0)
Multipare	31 (10,9)	132 (11,9)
Diabète		
Oui	29 (10,2)	96 (8,7)
Non	255 (89,8)	1013 (91,3)
HTA chronique		
Oui	12 (4,2)	56 (5,1)
Non	272 (95,8)	1053 (94,9)

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Variables mesurées	Trait drépanocytaire AS N (%)	Hémoglobine AA N (%)
Antécédents de HELLP syndrome		
Oui	3 (1,1)	4 (0,4)
Non	281 (98,9)	1105 (99,6)
Antécédents familiaux d'HTA		
Oui	40 (14,1)	161 (14,5)
Non	244 (85,9)	948 (85,5)
Antécédents médicaux de l'HTA		
Oui	7 (2,5)	51 (4,6)
Non	277 (97,4)	1058 (95,4)
Antécédents de fausse couche spontanée		
Oui	46 (16,2)	237 (21,4)
Non	238 (83,8)	872 (78,6)
Antécédents obstétricaux d'éclampsie		
Oui	4 (1,4)	2 (0,2)
Non	280 (98,6)	1107 (99,8)
Intervalle inter-génésique		
0	78 (27,5)	310 (28,0)
1-2	140 (49,3)	514 (46,4)
3-4	60 (21,1)	254 (22,9)
5 et plus	6 (2,1)	30 (2,7)

HTA = Hypertension artérielle ; * La modalité scolarisée inclut l'école primaire à supérieure.

5.4. Profil clinique des gestantes ayant bénéficié de l'électrophorèse pour la période du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2013

Le profil clinique des gestantes est présenté dans le Tableau XI. La fréquence d'accouchement de grand prématuré (< 28 SA) était plus élevée chez les gestantes porteuses du trait drépanocytaire par rapport aux gestantes ayant le profil d'HbAA (1,1% vs 0,4%). L'accouchement par voie haute était plus fréquent chez les porteuses du trait drépanocytaire par rapport aux non porteuses. La pré-éclampsie, les infections urinaires et l'insuffisance rénale étaient plus fréquentes chez les porteuses du trait drépanocytaire.

Tableau XI : Profils cliniques, maternels et fœtaux des gestantes en fonction du trait drépanocytaire chez les gestantes ayant effectué l'électrophorèse.

Variables mesurées	Trait drépanocytaire AS N (%)	Hémoglobine AA N (%)
Terme de la grossesse en semaine d'aménorrhée		
< 28	3 (1,1)	4 (0,4)
[28 – 33]	15 (5,4)	80 (7,3)
[34 – 36]	35 (12,6)	117 (10,7)
≥ 37	225 (80,9)	896 (81,7)
Voie d'accouchement		
Voie vaginale	182 (65,5)	787 (71,7)
Césarienne	96 (34,5)	311 (28,3)
Consultation prénatale		
Oui	271 (95,2)	1067 (96,2)
Non	13 (4,6)	42 (3,8)
Infection urinaire		
Oui	10 (3,6)	18 (1,7)
Non	268 (96,4)	1066 (98,3)
Pré-éclampsie		
Oui	91 (32,0)	195 (17,6)
Non	193 (68,8)	914 (82,4)
Éclampsie		
Oui	2 (0,7)	14 (1,3)
Non	282 (99,3)	1095 (98,7)
Hématome retro placentaire		
Oui	3 (1,1)	19 (1,7)
Non	281 (98,9)	1090 (98,3)
Rupture prématurée des membranes		
Oui	7 (2,6)	25 (2,3)
Non	262 (97,4)	1048 (97,7)
Placenta prævia		
Non	2 (0,7)	10 (0,9)
Oui	277 (99,3)	1091 (99,1)
Anémie		
Oui	29 (10,2)	151 (13,6)
Non	255 (89,8)	958 (86,4)
Insuffisance rénale		
Oui	21 (7,4)	71 (6,4)
Non	263 (92,6)	1038 (93,6)
Poids du nouveau-né en g		

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Variables mesurées	Trait drépanocytaire AS	Hémoglobine AA
	N (%)	N (%)
< 1 500	4 (1,4)	11 (1,0)
[1500 – 2500 [55 (19,8)	216 (19,7)
≥ 2500	219 (78,8)	870 (79,3)
Retard de croissance		
Oui	6 (2,1)	26 (2,3)
Non	278 (97,9)	1083 (97,7)
Mortalité périnatale		
Oui	26 (9,2)	100 (9,0)
Non	258 (90,8)	1009 (91,0)
Mortalité néonatale		
Oui	6 (2,1)	35 (3,2)
Non	278 (97,9)	1074 (96,8)

Les principaux résultats de l'association entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie sont présentés dans le Tableau XII. Comparées aux gestantes porteuses de l'HbAA, la survenue de la pré-éclampsie était multipliée par 2,36 chez les gestantes porteuses du trait drépanocytaire (valeur-P < ,0001). Le risque de survenue de la pré-éclampsie était accru chez les gestantes célibataires et porteuses du trait drépanocytaire ($OR_a = 1,93$) et chez les gestantes ayant eu une grossesse multiple ($OR_a = 2,83$). Les antécédents médicaux d'HTA de même que l'HTA chronique étaient fortement associés à un risque accru de survenue de la pré-éclampsie chez les gestantes avec le trait drépanocytaire.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau XII : Association entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie auprès des gestantes admises au CHU Gabriel Touré selon le modèle de régression logistique.

Variables explicatives	OR brute [IC_{95%}]	Valeur-P	OR_a [IC_{95%}]	Valeur-P
Trait drépanocytaire				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	2,21 (1,65 – 2,96)	<,0001	2,36 (1,74 – 3,20)	<,0001
Âge en année				
20-34	1,00	–	1,00	–
< 20	0,62 (0,43 – 0,88)	0,008	0,65 (0,45 – 0,94)	0,023
35 et plus	1,10 (0,76 – 1,60)	0,603	1,03 (0,70 – 1,52)	0,880
Situation matrimoniale				
Mariée	1,00	–	1,00	–
Célibataire	1,62 (0,95 – 2,78)		1,93 (1,09 – 3,41)	0,023
Grossesse multiple				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	2,86 (1,46 – 5,63)	0,005	2,83 (1,37 – 5,84)	0,005
Antécédents familiaux d'HTA				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	1,72 (1,22 – 2,40)	0,002	1,46 (1,02 – 2,09)	0,038
Antécédents médicaux de l'HTA				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	3,90 (2,29 – 6,64)	<,0001	3,27 (1,76 – 6,07)	0,000
HTA chronique				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	3,30 (2,01 – 5,43)	<,0001	1,98 (1,10 – 3,55)	0,023
Intervalle inter-génésiq				
0	0,98 (0,72 – 1,35)	0,910	1,04 (0,74 – 1,44)	0,838
1-2	1,00	–	1,00	–
3-4	1,27 (0,92 – 1,75)	0,154	1,22 (0,87 – 1,72)	0,248
5 et plus	0,65 (0,25 – 0,95)	0,381	0,63 (0,24 – 1,71)	0,369
Consultation prénatale				
Oui	1,00	–	1,00	–
Non	0,34 (0,15 – 0,95)	0,050	3,43 (1,30 – 9,05)	0,013

HTA = Hypertension artérielle ; OR = Odd ratio ; OR_a = OR ajusté ; IC = Intervalle de confiance à 95%.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Notre analyse de dose-réponse montre que plus le taux d'hémoglobine S augmente, plus le risque de survenue de la pré-éclampsie augmente, soit un $OR_a = 3,61$ pour un taux d'hémoglobine de 30% - 39% et $OR_a = 5,01$ pour un taux d'hémoglobine > 40% respectivement (Tableau XIII). La non réalisation de la CPN multipliait le risque de survenue de la pré-éclampsie de 10 fois.

Tableau XIII : Association entre le taux d'hémoglobine S et la pré-éclampsie : dose – réponse selon le modèle multivarié de régression logistique.

Variables explicatives	OR brute [IC _{95%}]	Valeur- P	OR _a [IC _{95%}]	Valeur- P
Taux d'hémoglobine S (%)				
< 30	1,00	–	1,00	–
[30 – 39]	3,26 [1,57 – 6,76]	0,002	3,61 [1,64 – 7,96]	0,002
> 40	4,35 [2,09 – 9,06]	<,0001	5,01 [2,26 – 11,09]	<,0001
Âge en année				
20-34	1,00	–	1,00	–
< 20	0,62 [0,43 – 0,88]	0,008	1,35 [0,65 – 2,83]	0,421
35 et plus	1,10 [0,76 – 1,60]	0,603	0,64 [0,27 – 1,55]	0,324
Situation matrimoniale				
Mariée	1,00	–	1,00	–
Célibataire	1,62 [0,95 – 2,78]	0,077	2,41 [0,64 – 9,04]	0,193
Grossesse multiple				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	2,86 [1,46 – 5,63]	0,005	3,05 [0,66 – 14,01]	0,153
Antécédents familiaux d'HTA				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	1,72 [1,22 – 2,40]	0,002	1,20 [0,54 – 2,67]	0,654
Antécédents médicaux de l'HTA				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	3,90 [2,29 – 6,64]	<,0001	1,06 [0,19 – 5,88]	0,947
HTA chronique				
Non	1,00	–	1,00	–
Oui	3,30 [2,01 – 5,43]	<,0001	3,48 [0,85 – 14,27]	0,084
Intervalle inter-				

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Variables explicatives	OR brute [IC _{95%}]	Valeur- P	OR _a [IC _{95%}]	Valeur- P
génésiq				
0	0,98 [0,72 – 1,35]	0,910	0,63 [0,32 – 1,24]	0,177
1-2	1,00	–	1,00	–
3-4	1,27 [0,92 – 1,75]	0,154	1,79 [0,90 – 3,57]	0,096
5 et plus	0,65 [0,25 – 0,95]	0,381	2,35 [0,43 – 12,90]	0,325
Consultation prénatale				
Oui	1,00	–	1,00	–
Non	0,34 [0,15 – 0,95]	0,050	9,66 [1,03 – 90,19]	0,047

HTA = Hypertension artérielle ; OR = Odd ratio ; OR_a = OR ajusté ; IC = Intervalle de confiance.

Le Tableau XIV représente les principaux résultats de notre analyse de la médiation. Comparées aux gestantes porteuses de l'HbAA, le risque de survenue de la pré-éclampsie était multiplié par 3,55 fois (effet total) chez les porteuses du trait drépanocytaire. Douze pourcent (12%) de cet effet était due à la présence de l'infection du haut appareil urinaire (le médiateur).

Tableau XIV : Estimation des effets totaux, directs et indirects de la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie chez les gestantes admises au CHU Gabriel Touré : analyse de médiation selon le modèle multivarié de régression logistique.

Effet mesuré	OR _a	IC _{95%}
Effet total du trait drépanocytaire	3,89	[2,32 – 6,24]
Effet direct du trait drépanocytaire	3,55	[2,22 – 5,85]
Effet indirect du trait drépanocytaire	1,10	[0,97 – 1,25]

OR_a = OR ajusté ; IC = Intervalle de confiance à 95%.

Effet total = montre l'association totale entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie. Le modèle de régression logistique est ajusté pour les facteurs de risque de la pré-éclampsie (âge, situation matrimoniale, grossesse multiple, intervalle inter-génésiq, les antécédents familiaux et médicaux d'HTA, l'HTA chronique et la CPN).

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

Effet direct : montre l'association directe entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie. Le modèle de régression logistique est ajusté pour les mêmes facteurs de risque de la pré-éclampsie plus l'infection du haut appareil urinaire.

Effet indirect : montre l'association entre le trait drépanocytaire et l'infection du haut appareil urinaire. Le modèle de régression logistique est ajusté pour les mêmes facteurs de risque de la pré-éclampsie.

5.5. Pronostic maternel

5.5.1. Morbidité maternelle chez les mères pré-éclamptiques

Les principales morbidités observées chez les gestantes pré-éclamptiques avec le trait drépanocytaire sont représentées sur la Figure N°18. La complication la plus prévalente chez les gestantes avec trait drépanocytaire était la rupture prématurée des membranes (37,5%) et les maladies de l'appareil urinaire et du rein (31,8%).

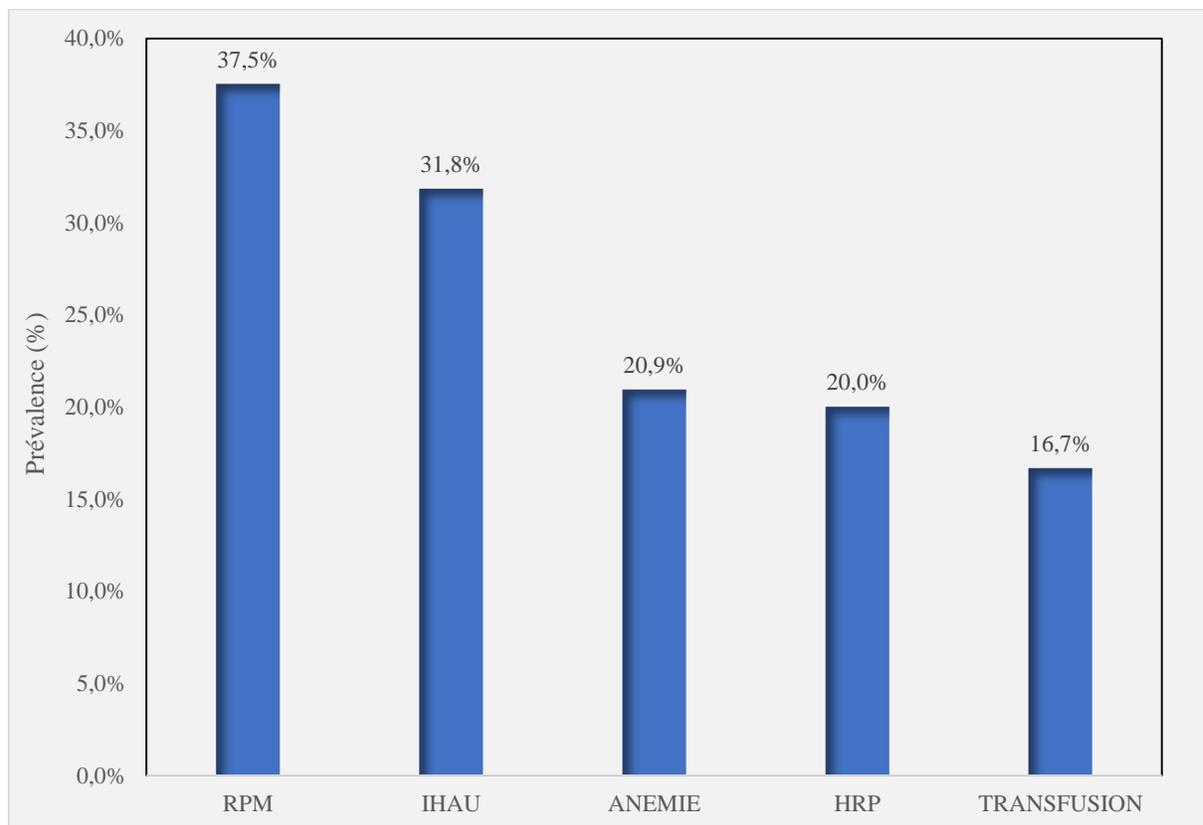


Figure 18 : Prévalence des complications chez les gestantes pré-éclamptiques et porteuses du trait drépanocytaire.

RPM = Rupture prématurée des membranes ; HRP : Hématome retro placentaire ; IHAU = Infection du haut appareil urinaire.

5.5.2. Mortalité maternelle chez les mères pré-éclamptiques

Dans notre étude, nous avons observé un décès maternel chez les mères pré-éclamptiques porteuses du trait drépanocytaire.

5.6. Pronostic fœtal

5.6.1. Morbidité périnatale

La Figure N°19 représente les principales complications rencontrées chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques. La fréquence de petit poids (< 1500 g) était plus élevée chez les nouveau-nés de mères ayant le trait drépanocytaire par rapport aux mères non porteuses du trait (2,2% vs 16%). La fréquence d'hypotrophie de même que la fréquence de mort apparente était plus élevée chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptiques avec trait drépanocytaire par rapport à ceux nés de mère ayant le profil d'HbAA. Toutefois, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives selon le test de Khi-Carré de Pearson ($p > 0,05$).

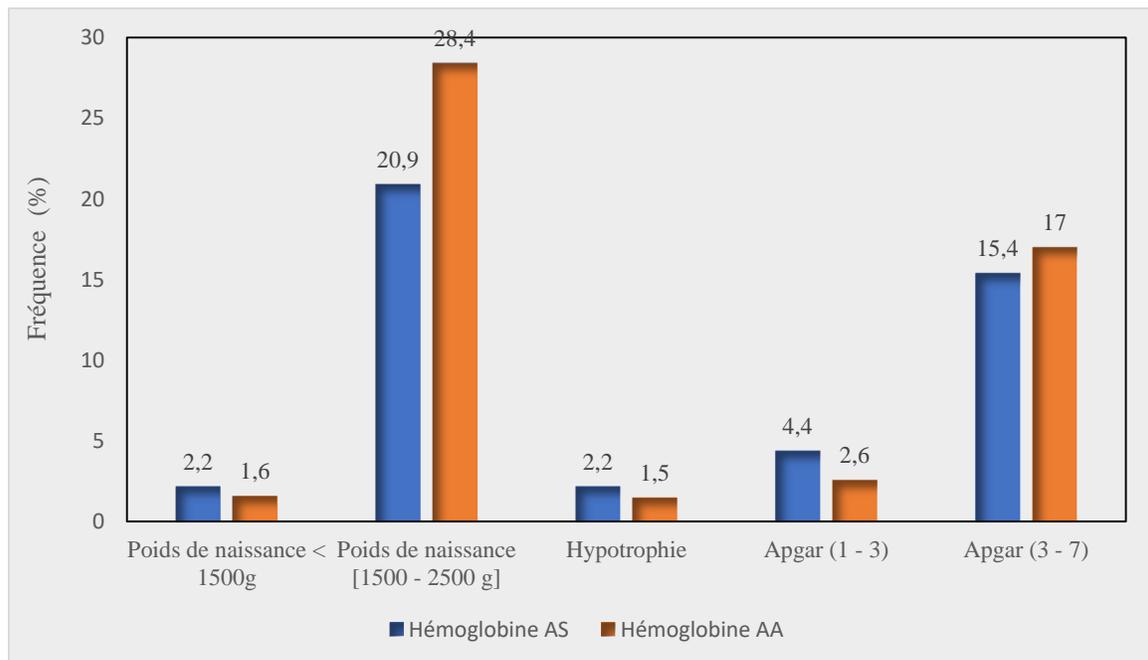


Figure 19 : Morbidité périnatale des nouveau-nés des mères pré-éclamptiques avec trait drépanocytaire.

5.6.2. Mortalité

Les taux de mortinatalité, mortalité néonatale et mortalité périnatale étaient respectivement de 5,38%, 2,84% et 9,12%.

Le tableau XV présente les résultats de l'analyse des facteurs influençant la mortinaissance, le décès néonatal et périnatal. La pré-éclampsie en cas de trait drépanocytaire était associée à un risque accru de décès périnatal (avec des niveaux multipliés par 3,07 après analyse multivariée de type régression logistique et ajustée pour l'âge, le terme de la grossesse, le mode d'admission, la voie d'accouchement, la RPM, le travail prolongé et rupture utérine). Lorsque comparés aux nouveau-nés de mères HbAA non pré-éclamptiques, le risque de décès périnatal était de 2,53 chez les mères HbAA pré-éclamptiques. Cependant, nous avons le risque de décès néonatal était plus élevé chez les mères HbAA pré-éclamptiques par rapport aux HbAA non pré-éclamptiques.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Tableau XV : Facteurs influençant le décès périnatal chez les nouveau-nés de mères pré-éclamptique selon un modèle multivarié de régression logistique

Variables explicatives	Mortinaissance OR _a [IC _{95%}]	Mortalité néonatale OR _a [IC _{95%}]	Mortalité périnatale OR _a [IC _{95%}]
Hémoglobinopathie et pré-éclampsie			
AA et Pré-éclampsie -	1,00	1,00	1,00
AS et Pré-éclampsie +	2,76 [1,20 – 6,36]	1,13 [0,26 – 4,98]	3,07 [1,58 – 5,97]
AA et Pré-éclampsie +	2,32 [1,28 – 4,21]	2,54 [1,22 – 5,32]	2,53 [1,58 – 4,05]
Âge en année			
20 -34	1,00	1,00	1,00
< 20	0,82 [0,40 – 1,70]	0,79 [0,29 – 2,13]	0,72 [0,40 – 1,28]
≥ 35	1,14 [0,56 – 2,32]	1,21 [0,50 – 2,91]	1,08 [0,62 – 1,88]
Terme grossesse			
≥ 37	1,00	1,00	1,00
< 37	4,14 [2,47 – 6,97]	2,73 [1,36 – 5,44]	3,35 [2,21 – 5,09]
Mode d'admission			
Venue d'elle-même	1,00	1,00	1,00
Référée à froid	1,79 [0,88 – 3,63]	3,75 [1,62 – 8,70]	1,95 [1,12 – 3,38]
Évacuée	2,97 [1,62 – 5,45]	3,31 [1,44 – 7,62]	3,62 [2,25 – 5,82]
Voie d'accouchement			
Césarienne	1,00	1,00	1,00
Basse	2,13 [1,13 – 4,03]	1,17 [0,57 – 2,44]	1,47 [0,92 – 2,33]
RPM			
Non	1,00	1,00	1,00
Oui	0,52 [0,07 – 4,21]	2,25 [0,47 – 10,70]	0,94 [0,26 – 3,43]
Travail prolongé			

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Variables explicatives	Mortinaiissance OR _a [IC _{95%}]	Mortalité néonatale OR _a [IC _{95%}]	Mortalité périnatale OR _a [IC _{95%}]
Non	1,00	1,00	1,00
Oui	0,84 [0,11 – 6,61]	4,23 [0,90 – 19,83]	2,40 [0,76 – 7,62]
Rupture utérine			
Non	1,00	1,00	1,00
Oui	34,77 [3,24 – 373,30]	–	17,81 [1,67 – 190,12]

HRP = Hématome retro placentaire ; RPM = Rupture prématurée des membranes ; OR_a = Odd Ratio ajusté ; IC = Intervalle de confiance à 95%.

6. DISCUSSION

Limites méthodologiques :

La nature des dossiers est telle qu'on ne pouvait pas avoir les pourcentages des autres types d'hémoglobines pour toutes les patientes en dehors de A et S. De plus, nous avons utilisé les données de quatre laboratoires de Bamako utilisant différentes techniques de détection des hémoglobines HbA et HbS. Malheureusement, ces techniques n'ont pas la même sensibilité et spécificité. Aussi, selon les recommandations de bonne pratique clinique, un test d'identification d'hémoglobine doit toujours être suivi d'un test de confirmation. Cependant, cette exigence n'a été respectée par aucun des laboratoires de l'étude. De plus, la méthode utilisée par les laboratoires BIOTECH et Mérieux ne permet pas de différencier les hémoglobines HbS/D/G. Par conséquent, les données sur l'HbS provenant de ces laboratoires peuvent être diluées. Ce manque de spécificité peut engendrer un biais d'information de nature différentiel. Il nous est impossible de connaître la direction de ce type de biais qui pourrait soit entraîner une sous-estimation ou une surestimation des OR estimés.

Par ailleurs, notre analyse a concerné seulement les gestantes ayant bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine. De fait, notre échantillon n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble des hémoglobinopathies AS dans notre service. Nous ne pouvons pas écarter un biais de sélection qui aura comme conséquence une sous et sur estimation des mesures d'association observées dans notre étude.

Nous avons construit notre DAG en fonction des variables disponibles dans la base de données, ce qui peut introduire un biais. Cependant, nous pensons

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

que le biais a été réduit au minimum puisque nous avons utilisé des méthodes statistiques rigoureuses permettant de contrôler les variables potentiellement confondantes. D'autres variables, qui peuvent être importantes, n'étaient pas disponibles pour l'analyse. Par exemple, nous n'avions pas de données fiables sur le taux d'infection urinaire prénatale diagnostiquée en dehors de notre établissement. Par conséquent, notre taux des infections du haut appareil urinaire est probablement sous-estimé, ce qui peut engendrer une sous-estimation des mesures d'association entre le trait drépanocytaire et les infections du haut appareil urinaire dans notre analyse de médiation.

En outre, bien que la drépanocytose majeure ait longtemps été associée à un risque accru de survenue de la pré-éclampsie, les mécanismes physiopathologiques de cette relation ne sont pas clairement établis dans la littérature médicale, mais les études suggèrent qu'ils peuvent être liés à des pathologies placentaires anormales dans ces grossesses [215, 216]. De même, les mécanismes physiopathologiques du risque accru de la pré-éclampsie chez les femmes porteuses du trait drépanocytaire observé dans cette étude restent à élucider. Des études prospectives supplémentaires utilisant des données primaires sont nécessaires pour déterminer le lien causal entre l'hémoglobinopathie AS et la survenue de la pré-éclampsie chez les gestantes.

Commentaires des principaux résultats :

Les résultats de notre étude transversale auprès des gestantes admises au CHU Gabriel Touré (2003 – 2013) et ayant bénéficié d'une électrophorèse de l'hémoglobine montrent que le trait drépanocytaire était l'hémoglobinopathie la plus fréquente, soit 18,7% des femmes enceintes. Cette prévalence est similaire à celle rapportée dans la littérature africaine où

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

la prévalence d'hémoglobinopathie AS variait entre 1 % à 40% selon le pays [9-17].

Le trait drépanocytaire a longtemps été considéré comme une maladie bénigne sans complications majeures. Toutefois, une revue récente de la littérature médicale rapporte que l'hémoglobinopathie AS n'est pas complètement dénuée de morbidité [20]. En effet, les associations entre le trait drépanocytaire et la mort subite au cours de l'exercice, l'hématurie microscopique et macroscopique, la perte de capacité rénale, le cancer médullaire du rein, la nécrose papillaire rénale etc., ont été rapportées dans plusieurs études [20, 138, 217]. Particulièrement dans le contexte de la grossesse, les études rapportent que les gestantes ayant le trait drépanocytaire sont à risque accru de développer la bactériurie asymptomatique, les pertes fœtales après le premier trimestre, les complications cardiovasculaires, la pré-éclampsie, etc., par rapport aux gestantes saines [20, 184].

Dans notre travail, le trait drépanocytaire chez les gestantes était associé à un risque élevé de survenue de la pré-éclampsie avec un OR_a de 2,36, lorsqu'on les comparait aux gestantes HbAA. Nos observations corroborent celles obtenues par Larrabee et *al.* [22]. Dans ce travail, les auteurs ont réalisé une étude prospective auprès de 1 584 gestantes dont 162 étaient porteuses du trait drépanocytaire. Ces auteurs ont trouvé une fréquence significativement plus élevée de pré-éclampsie chez les gestantes ayant le trait drépanocytaire par rapport à celles ayant l'HbAA (24.7% vs 10.3%, Khi-Carré de Pearson $p < 0,0001$) [22]. Cependant, Stamilio *et al.*, [23] ont fait remarquer certaines insuffisances méthodologiques à propos de ce travail. Ils trouvèrent que les fréquences observées dans l'étude Larrabee *et al.*, sont simplement dues au manque d'ajustement des facteurs

potentiellement confondants. Ces observations ont amené Stamilio *et al.*, [23] à réaliser une étude de cohorte rétrospective qui a inclus 1998 gestantes dont 87 gestantes étaient porteuses du trait drépanocytaire. Ils n'ont trouvé aucune association statistiquement significative entre le trait drépanocytaire et la survenue de la pré-éclampsie, et ce, après ajustement des facteurs potentiellement confondants [23].

Bien que l'étude réalisée par Stamilio *et al.* [23], soit méthodologiquement (ajustement des variables de confusion) plus valide que celle menée par Larrabee *et al.* [22], nos observations ne sont pas cohérentes avec celles trouvées dans leur étude. Cette divergence s'explique en partie par la différence du lieu et de la population d'étude. En effet, du fait de la différence de prévalence de l'hémoglobinopathie dans la population générale d'une part, et d'autre part de la couverture tant qualitative que quantitative prénatale, ont certainement un impact sur le devenir de l'issue étudiée ici qui est la pré-éclampsie. Un autre facteur affectant la comparabilité des travaux pourrait aussi être la technique utilisée pour la détection de l'HbS. Celle-ci n'a pas été précisée dans l'étude de Larrabee *et al.*, [22]; tandis que Stamilio *et al.*, ont utilisé un kit commercial qualitative pour la détection de l'HbS. Dans notre étude, bien que les déterminations du type d'hémoglobine aient été réalisées dans différents laboratoires, tous ont utilisé une technique d'électrophorèse ou une chromatographie qui sont des méthodes quantitatives avec une performance très élevée dans le typage de l'hémoglobine.

Par ailleurs, dans le souci de réduire l'effet des facteurs confondants, Stamilio *et al.* [23], ont utilisé la technique de régression logistique avec élimination automatique (« backward stepwise »). Brièvement, cette méthode de sélection des variables est particulièrement basée sur la valeur-P.

Les covariables ayant des valeurs – p plus grandes sont retirées du modèle. Or, la littérature en statistique critique l'évaluation de la confusion par cette technique, car elle n'est pas efficiente en pratique. En effet, Copas et al., [218] ont rapporté qu'un facteur limitant de la modélisation « backward stepwise » est le choix des variables à inclure en fonction de la valeur-P. Cette technique peut être biaisée si le coefficient de régression de la variable est surestimé [218]. Aussi, certaines variables retirées du modèle peuvent-elles être des facteurs de confusion importants. Cependant, si elles ont une valeur-p élevée, elles sont retirées du modèle, ce qui peut engendrer un résultat biaisé.

Dans notre étude, nous avons utilisé deux méthodes d'évaluation de la confusion actuellement recommandées en épidémiologie moderne. La première méthode est l'utilisation des diagrammes acycliques dirigés (DAG) dont l'efficacité est de plus en plus documentée [194, 197, 200, 201, 219]. Nous avons aussi utilisé la régression logistique en ayant recours à la méthode descendante manuelle pour retirer les variables non pertinentes du modèle. Cette approche permet de construire un modèle complet incluant toutes les variables potentiellement confondantes et de réduire manuellement le modèle en retirant les variables une par une. Cette approche permet non seulement de tenir compte de la corrélation entre les variables (toutes les variables sont incluses dans le modèle au départ), mais également d'évaluer efficacement la confusion. En effet, les variables de confusion ayant une plus grande valeur – p peuvent être laissées dans le modèle si leurs retraits engendrent un changement de plus de 10% de l'estimé de la variable d'exposition principale.

En plus, de ce souci de mieux maîtriser l'effet des facteurs de confusion, nous avons associé à notre démarche une esquisse de relation causale. Nous

avons essayé d'explorer la relation entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie en étudiant les neuf critères de causalité proposés par Hill.

- 1. Le premier critère de causalité de Hill est la force de l'association** observée. Ce critère est défini par la force de l'association mesurée par des tests statistiques appropriés (contrôle du biais de confusion et bonne validité interne de l'étude). Plus l'association observée est forte, plus il est probable que la relation entre une exposition et une maladie soit causale. Dans notre travail, nous avons trouvé un OR_a de 2,36, lequel peut être considéré comme élevé puisqu'il sous-entend que la prévalence de la pré-éclampsie est 136 fois plus élevée chez les gestantes ayant le trait drépanocytaire versus les gestantes HbAA. Même si nous ne pouvons pas formellement éliminer un biais quelconque, notre technique s'est efforcée de minimiser le plus cela dans la limite des variables existantes dans notre base.
- 2. La reproductibilité :** Des constatations cohérentes observées par différents auteurs dans différents endroits avec des échantillons différents renforcent la probabilité qu'une exposition soit la cause d'une maladie [220]. Autrement dit, si une relation est causale, nous nous attendons à l'observer de manière cohérente dans différentes études et dans des populations différentes. Ce critère n'est que partiellement respecté, car les différents travaux sont parfois contradictoires [22, 23, 26].
- 3. La spécificité :** Hill a suggéré que les associations sont plus susceptibles d'être causales lorsqu'elles sont spécifiques, ce qui signifie que l'exposition ne provoque qu'une seule maladie. Bien qu'Hill reconnait que plusieurs maladies ont des causes multiples ou des facteurs de risque multiples, il a suggéré que «*si nous connaissions toutes les causes d'une maladie, nous pourrions revenir à un seul facteur responsable de la*

causalité » [220]. Dans notre travail, il est difficile d'apprécier ce critère, car la pré-éclampsie est une maladie multifactorielle (communément appelée « maladie des hypothèses »).

4. Un des critères fondamentaux de la causalité est la **relation temporelle** qui exige que la cause doit toujours précéder l'effet [221]. C'est le seul critère absolument essentiel en inférence causale. Ce problème ne se pose pas dans notre cas, et ce, bien qu'on ait des données transversales. La gestante naît avec son hémoglobinopathie AS et contracte ensuite une grossesse qui peut être compliquée par une pré-éclampsie du fait de la préexistence de cette anomalie.
5. **La relation dose-réponse (« le gradient biologique »)** : Il existe une relation de dose-réponse lorsque qu'une augmentation de l'exposition (le taux d'HbS) entraîne une augmentation du risque de la maladie étudiée (la pré-éclampsie). Selon Hill « *quand une relation de dose-réponse entre une exposition et une maladie est observée, il est plus probable que l'association soit causale* » [221, 222]. Dans notre contexte, nous avons observé chez les porteuses du trait drépanocytaire que plus le taux d'HbS augmente, plus le risque de survenue de pré-éclampsie est accru avec des valeurs de OR_a allant de 3,61 [IC_{95%} : 1,64 – 7,96] à 5,01 [IC_{95%} : 2,26 – 11,09] pour des taux d'HbS de [30-39%] et > 40% respectivement. Cette analyse confirme que le critère de la relation dose-réponse est respecté dans notre travail.
6. **La plausibilité biologique** : Elle est essentiellement basée sur la compréhension de l'étiologie et du mécanisme physiopathologique de la maladie étudiée. Si l'association observée est en accord avec ce mécanisme physiopathologique, le critère de plausibilité biologique de Hill est respecté [220]. Dans le cas du trait drépanocytaire, des études

expérimentales récentes rapportent que les globules rouges des personnes porteuses du trait drépanocytaire sont plus rigides et visqueux que ceux des individus sains [98]. Ce facteur pourrait être amplifié au cours de la grossesse qui, en elle-même, entraîne l'hypercoagulabilité [223] laquelle peut favoriser la formation des micro-thromboses dans les capillaires périphériques pouvant, au niveau du placenta, entraîner des lésions anoxiques comme on peut l'observer dans la pré-éclampsie [207, 224]. Ce postulat est au moins partiellement en faveur de la plausibilité biologique de l'association entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie.

7. **La cohérence** entre les résultats épidémiologiques et les résultats de laboratoire augmente la probabilité qu'une exposition soit la cause d'une maladie. Nous n'avons trouvé à ce jour aucune littérature qui ait abordé cette question concernant le lien entre le trait drépanocytaire et la pré-éclampsie.
8. **Évidence expérimentale** : De telles preuves sont rarement disponibles dans les études réalisées chez les êtres humains. Ainsi, le critère expérimental peut prendre la forme d'interventions préventives et explore la possibilité qu'une réduction de l'exposition de l'agent causal soit associée à une réduction du risque. Dans notre contexte, plusieurs études ont montré une augmentation du risque de la pré-éclampsie chez les gestantes porteuses de l'hémoglobinopathie SS (forme majeure de la drépanocytose). Une revue de la littérature compilant 21 articles scientifiques montre un RR de la pré-éclampsie de 2,43 ; IC_{95%} : 1,75 – 3,39 [225]. Par ailleurs, l'amélioration du pronostic fœto-maternel de l'association drépanocytose majeure et grossesse par des transfusions

répétées du concentré de globules rouges AA peut être considérée comme une réponse partielle ou indirecte à ce critère.

9. Analogie : Pour déterminer si une association observée est causale, il est nécessaire de déterminer dans quelle mesure les chercheurs ont pris en compte d'autres explications possibles et ont effectivement exclu ces explications alternatives. En d'autres termes, il est toujours nécessaire de prendre en compte plusieurs hypothèses avant de tirer des conclusions hâtives sur la relation de cause à effet entre une exposition et une maladie. La maladie étudiée dans notre travail est la pré-éclampsie, laquelle a une physiopathologie complexe. La cause principale cause de la pré-éclampsie est un dysfonctionnement placentaire. Plusieurs théories ont été avancées dont deux des plus étudiées sont la théorie génétique [205, 226] et la théorie immunologique [227, 228]. Ainsi, le trait drépanocytaire étant une maladie génétique, nous pensons qu'il pourrait jouer un rôle dans la cascade physiopathologique de la pré-éclampsie par sa tendance thrombogène d'une part et d'autre part son interférence avec l'activation du système de la cascade de réponse inflammatoire systémique qui sont toutes des théories étudiées dans la survenue de la pré-éclampsie dont le caractère multifactoriel est largement évoqué dans la littérature [207, 229, 230]. Aussi, notre analyse de médiation montre-t-elle que 12% de l'effet du trait drépanocytaire passe par les infections/maladie du haut appareil urinaire, ce qui suggère que d'autres voies sont impliquées dans le mécanisme physiopathologique de la pré-éclampsie dans le contexte du trait drépanocytaire.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

Dans notre travail, nous avons observé une fréquence plus élevée de morbidités chez les gestantes porteuses du trait drépanocytaire. Les complications les plus fréquentes étaient la rupture prématurée des membranes, les infections du haut appareil urinaire et l'anémie. Des résultats similaires ont été rapportés dans plusieurs études [20, 26]. Les travaux sur la bactériurie asymptomatique, bien qu'ayant des résultats contradictoires, sont majoritairement en faveur d'une augmentation du risque de cette affection [27, 186, 231]. En effet, une augmentation de fréquence de 1,4 à 2 fois par rapport aux sujets contrôles a été documentée [27, 231]. De même, une fréquence majorée de pyélonéphrite a-t-elle été également rapportée bien qu'associée à des facteurs de risque en faveur de cela. Miller JM [203] dans une étude rétrospective sur 2 ans avait observé que le taux d'infection urinaire augmentait avec le taux d'HbS [203], ce qui suggère une relation de dose-réponse entre le taux d'HbS et les infections des voies urinaires.

Nous avons aussi observé une fréquence plus élevée de petit poids de naissance chez les nouveau-nés de mères ayant une hémoglobinopathie AS. Toutefois, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Des résultats similaires ont été rapportés dans la littérature ; une revue publiée en 2010 qui a retenu quatre articles parmi 36 n'a montré aucun effet significatif de l'hémoglobinopathie AS sur la survenue de petit poids de naissance [23-26].

Nos résultats suggèrent une fréquence plus élevée, mais non significative d'hypotrophie (RCIU) chez les nouveau-nés de mères porteuses du trait drépanocytaire. Des résultats contradictoires sont observés dans la littérature. En effet, les auteurs d'une revue rapportent que ces divergences s'expliquent en partie par un problème de définition de l'hypotrophie des auteurs. Parmi les quatre études ayant examiné le RCIU chez les nouveau-

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

nés de mères porteuses du trait drépanocytaire [24, 26, 189, 232], deux études ont indiqué que les dates d'accouchement ont été confirmées par échographie et seulement l'étude de Tan et *al.*, [189] et Landman et *al.*, [232] ont donné une définition claire de RCIU.

Dans notre travail, 4,4% des nouveau-nés de mères avec l'hémoglobinopathie AS avaient un état de mort apparente (Apgar 1- 3). Comme dans le cas de l'hypotrophie des résultats contradictoires existent et ont été rapportés dans la littérature concernant le faible score d'Apgar [24, 232].

Les résultats de notre étude montrent une augmentation du risque de décès périnatal chez les mères pré-éclamptiques et porteuses du trait drépanocytaire avec une expression marquée pour la composante mortinaissance. Cet aspect n'a pas été étudié par les autres auteurs qui se sont intéressés au pronostic de la pré-éclampsie dans un contexte de trait drépanocytaire associé à la grossesse. Les études relatives à la mortalité périnatale chez les porteuses du trait drépanocytaire ont parfois été populationnelle et ne se sont pas intéressées au cas spécifique de la pré-éclampsie [26]. Dans ces contextes généraux, ces auteurs n'avaient pas observé de risque accru de mortalité périnatale en cas d'hémoglobinopathie AS comparé à l'hémoglobine AA après analyse ajustée. Cependant, force est de reconnaître qu'il s'agit de contexte fort différent puisque notre étude a eu lieu dans un hôpital de 3^e référence au niveau duquel la pré-éclampsie est la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse.

Conclusion :

Notre étude montre une fréquence plus élevée du trait drépanocytaire chez les gestantes admises au CHU Gabriel Touré pendant la période

***Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré***

puerpérale. Nous avons observé une association potentiellement causale entre le trait drépanocytaire et la survenue de la pré-éclampsie. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer cette observation.

7. RECOMMANDATIONS

Aux Autorités politiques et sanitaires

- Mettre en place un programme de dépistage de masse de la drépanocytose portant sur tous les segments de la population.
- Etablir des liens entre les programmes de dépistage et les autres systèmes de santé.
- Mettre en place des stratégies d'éducation et de sensibilisation aux risques liés au trait drépanocytaire en y impliquant les décideurs, le grand public, les médias et les prestataires de soins de santé.
- Equiper les laboratoires pour la réalisation des bilans des Hémoglobinopathies.

Aux prestataires de service de santé

- Faire un dépistage systématique de la drépanocytose chez toutes les gestantes vu en consultation et si possible avec leurs conjoints.
- Faire le dépistage néonatal précoce de la drépanocytose.
- Faire un remplissage correct des dossiers médicaux et celui de la banque de données.

A la population

- Éviter le mariage consanguin.
- Faire le dépistage prénuptial de la drépanocytose.
- Faire correctement les CPN.

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bardakdjian J, Wajcman H. [Epidemiology of sickle cell anemia]. *Rev Prat.* 2004;54(14):1531-3.
2. Creary M, Williamson D, Kulkarni R. Sickle cell disease: current activities, public health implications, and future directions. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(5):575-82.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480-7.
4. Serjeant G. The case for dedicated sickle cell centers. *Ind J Hum Genet.* 2006;12:148 - 51.
5. Aygun B, Odame I. A global perspective on sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(2):386-90.
6. World Health Organization. Sickle cell anemia. Report by the secretariat. 59th World Health Assembly. April 2, 2006.
7. Salamah MM, Mallouh AA, Hamdan JA. Acute splenic sequestration crises in Saudi children with sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr.* 1989;9(2):115-7.
8. Key NS, Derebail VK. Sickle-cell trait: novel clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:418-22.
9. Assemblée mondiale de la Santé, 59. (2006). Drépanocytose : rapport du secrétariat. Organisation mondiale de la Santé. <http://www.who.int/iris/handle/10665/21941>.
10. Agasa B, Bosunga K, Opara A, et al. Prevalence of sickle cell disease in a northeastern region of the Democratic Republic of Congo: what impact on transfusion policy? *Transfus Med.* 2010;20(1):62-5.
11. Serjeant GR, Ndugwa CM. Sickle cell disease in uganda: a time for action. *East Afr Med J.* 2003;80(7):384 - 87.
12. Ndeezi G, Kiyaga C, Hernandez AG, et al. Burden of sickle cell trait and disease in the Uganda Sickle Surveillance Study

- (US3): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(3):e195-200.
13. Beaune G, Giraud NB, Tshilolo L. [Protein profile in 45 Congolese children with sickle cell anaemia]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009;67(6):607-12.
 14. Akinyanju OO. A profile of sickle cell disease in Nigeria. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;565:126-36.
 15. Tossea SK, Adji EG, Coulibaly B, et al. Cross sectional study on prevalence of sickle cell alleles S and C among patients with mild malaria in Ivory Coast. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):215.
 16. World Health Organization. Sickle-cell disease and other haemoglobin disorders. 2011. <http://www.who.int>.
 17. Diallo DA. [Sickle cell disease in Africa: current situation and strategies for improving the quality and duration of survival]. *Bull Acad Natl Med*. 2008;192(7):1361-72; discussion 72-3.
 18. Teguede I, Toure B, Traore Y, et al. Prise en charge de l'association drépanocytose et grossesse en Afrique : expérience malienne et revue de la littérature. *CNGOF*. 2012:1 - 50.
 19. Diaw M, Samb A, Diop S, et al. Effects of hydration and water deprivation on blood viscosity during a soccer game in sickle cell trait carriers. *Br J Sports Med*. 2014;48(4):326-31.
 20. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, et al. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med*. 2009;122(6):507-12.
 21. Jans SM, de Jonge A, Lagro-Janssen AL. Maternal and perinatal outcomes amongst haemoglobinopathy carriers: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2010;64(12):1688-98.
 22. Larrabee KD, Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(2):425-8.

23. Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Pregnant women with the sickle cell trait are not at increased risk for developing preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2003;20(1):41-8.
24. Adeyemi AB, Adediran IA, Kutu O, et al. Outcome of pregnancy in a population of Nigerian women with sickle cell trait. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(2):133-7.
25. Abdulsalam AA, Bashour HN, Monem FS, et al. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria. *Saudi Med J*. 2003;24(9):986-90.
26. Tita AT, Biggio JR, Chapman V, et al. Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1113-9.
27. Baill IC, Witter FR. Sickle trait and its association with birthweight and urinary tract infections in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 1990;33:19-21.
28. Landman H. Haemoglobinopathy and Pregnancy, Thesis. The Netherlands: State University Groningen, 1988.
29. Newman M, Huddleston J, Graves W. Sickle trait is not associated with increased rates of preeclampsia or postpartum endometritis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(S188).
30. Rammey, H. and Sharma, V. Structure and function of hemoglobin. In William's Hematology (Beutler, E., Coller, B.S. and Litchman, M.A.K.T.J.S.U., eds). McGraw-Hill, New York, USA. 2001; 83 - 98.
31. Lukens, J. Abnormal hemoglobins, general principles. In Wintrobe's Clinical Hematology (Greer, J.P. et al., eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 1247-1262.
32. Perkins, S. Normal blood and bone marrow values in humans. In Wintrobe's Clinical Hematology (Greer, J.P. et al., eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. 2004; 2697-2707.
33. Madigan C, Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies Part I: sickle cell disease. *Expert Rev Mol Med*. 2006;8(9):DOI: 10.1017/S1462399406010659.

34. Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, et al. Disease control priorities in developing countries, 2nd edn. *New York: Oxford University Press*. 2006;663 - 80.
35. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. The history and geography of human genes. *New Jersey, USA: Princeton University Press*. 1994:1088.
36. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
37. OMS. Thalassémie et autres hémoglobinopathies, 2006. available at: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB118/B118_5-fr.pdf.
38. Ramakrishnan M, Moisi JC, Klugman KP, et al. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):329-37.
39. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):839-45.
40. Sickle Cell Disease Guideline Panel. Sickle cell disease: screening, diagnosis, management, and counseling in newborns and infants. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, US Public Health Service; 1993. AHCPR publication no. 93-0562; clinical practice guideline no. 6.
41. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, et al. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1127-30.
42. Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol*. 1996;13(5):501-12.
43. Hickman M, Modell B, Greengross P, et al. Mapping the prevalence of sickle cell and beta thalassaemia in England:

- estimating and validating ethnic-specific rates. *Br J Haematol.* 1999;104(4):860-7.
44. Rwezaula S, Mgaya J, Marlowe T, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam – Tanzania. *East Afr J Public Health.* 2015;12(1).
 45. Delicat-Loembet LM, Elguero E, Arnathau C, et al. Prevalence of the sickle cell trait in Gabon: a nationwide study. *Infect Genet Evol.* 2014;25:52-6.
 46. Haldane JBS. Disease and evolution. *RciRci.* 1949;19(Suppl A):68-76.
 47. Shongo MYP, Mukuku O, Lubala TL, et al. Drépanocytose chez l'enfant lushois de 6 à 59 mois en phase stationnaire: épidémiologie et clinique. *Pan Afr Med J.* 2014;19(71):1-7.
 48. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 2013;381(9861):142-51.
 49. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med.* 2001;74(3):179-84.
 50. Itano HA, Pauling L. A rapid diagnostic test for sickle cell anemia. *Blood.* 1949;4(1):66-8.
 51. Murayama M. Structure of sickle cell hemoglobin and molecular mechanism of the sickling phenomenon. *Clin Chem.* 1967;13(7):578-88.
 52. Nalbandian RM, Henry RL, Nichols BM, et al. Molecular basis for a simple, specific test for S hemoglobin: the Murayama test. *Clin Chem.* 1970;16(11):945-50.
 53. Nalbandian RM, Nichols BM, Camp FR, Jr., et al. Automated dithionite test for rapid, inexpensive detection of hemoglobin S and non-S sickling hemoglobinopathies. *Clin Chem.* 1971;17(10):1033-7.
 54. Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science.* 1949;109(2835):443.

55. Smithies O. Zone electrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal human adults. *Biochem J.* 1955;61(4):629-41.
56. Kohn J. Separation of haemoglobins on cellulose acetate. *J Clin Pathol.* 1969;22(1):109-11.
57. Schneider RG. Electrophoretic methods in hemoglobin identifications. *Hemoglobin.* 1980;4(3-4):521-6.
58. Clegg JB, Naughton MA, Weatherall DJ. An improved method for the characterization of human haemoglobin mutants: identification of alpha-2-beta-2-95GLU, haemoglobin N (Baltimore). *Nature.* 1965;207(5000):945-7.
59. Drysdale JW, Righetti P, Bunn HF. The separation of human and animal hemoglobins by isoelectric focusing in polyacrylamide gel. *Biochim Biophys Acta.* 1971;229(1):42-50.
60. Vesterberg O. Isoelectric focusing of proteins in polyacrylamide gels. *Biochim Biophys Acta.* 1972;257(1):11-9.
61. Hempe JM, Granger JN, Craver RD. Capillary isoelectric focusing of hemoglobin variants in the pediatric clinical laboratory. *Electrophoresis.* 1997;18(10):1785-95.
62. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, et al. Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet.* 1994;2(4):262-71.
63. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):486-90.
64. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, et al. Sick cell disease. *Lancet.* 2017;390(10091):311-23.
65. Herrick JB. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med.* 1910;6:517 - 21.
66. Pauling L, Itano HA, et al. Sick cell anemia a molecular disease. *Science.* 1949;110(2865):543-8.

67. Bunn H, F. , Forget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. *The WB Saunders Co, Philadelphia*. 1986.
68. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337:762 - 9.
69. Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest*. 1997;100(11 Suppl):S83-6.
70. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest*. 2000;106(3):337-8.
71. Chiang EY, Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(5):771-84, v.
72. El Nemer W, Colin Y, Le Van Kim C. Role of Lu/BCAM glycoproteins in red cell diseases. *Transfus Clin Biol*. 2010;17(3):143-7.
73. Merciris P, Giraud F. How do sickle cells become dehydrated? *Hematol J*. 2001;2(3):200-5.
74. Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood*. 2002;99(1):357-603.
75. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21(1):37-47.
76. Turner MS, Wang J, Jones CW, et al. Fluctuations in self-assembled sickle hemoglobin fibers. *Langmuir* 2002;18(19):7182 - 87.
77. Noguchi CT, Schechter AN. Sickle hemoglobin polymerization in solution and in cells. *Annu Rev Biophys Chem*. 1985;14:239-63.
78. Ferrone FA. Polymerization and sickle cell disease: a molecular view. *Microcirculation*. 2004;11(2):115-28.
79. Connes P, Reid H, Hardy-Dessources MD, et al. Physiological responses of sickle cell trait carriers during exercise. *Sports Med*. 2008;38(11):931-46.

80. Kaul DK, Nagel RL. Sickle cell vasoocclusion: many issues and some answers. *Experientia*. 1993;49(1):5-15.
81. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004;364(9442):1343-60.
82. Athanassiou G, Moutzouri A, Kourakli A, et al. Effect of hydroxyurea on the deformability of the red blood cell membrane in patients with sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;35(1-2):291-5.
83. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:1295-324.
84. Neel JV, Wells IC, Itano HA. Familial differences in the proportion of abnormal hemoglobin present in the sickle cell trait. *J Clin Invest*. 1951;30(10):1120-4.
85. Wells IC, Itano HA. Ratio of sickle-cell anemia hemoglobin to normal hemoglobin in sicklemics. *J Biol Chem*. 1951;188(1):65-74.
86. Acharya K, Lang CW, Ross LF. A pilot study to explore knowledge, attitudes, and beliefs about sickle cell trait and disease. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(11):1163-72.
87. Jones SR, Binder RA, Donowho EM, Jr. Sudden death in sickle-cell trait. *N Engl J Med*. 1970;282(6):323-5.
88. Barodka VM, Nagababu E, Mohanty JG, et al. New insights provided by a comparison of impaired deformability with erythrocyte oxidative stress for sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;52(4):230-5.
89. Stroncek DF, Rainer T, Sharon V, et al. Sickle Hb polymerization in RBC components from donors with sickle cell trait prevents effective WBC reduction by filtration. *Transfusion*. 2002;42(11):1466-72.
90. Lawrie AS, Pizzey A, Trompeter S, et al. Procoagulant activity in patients with sickle cell trait. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(4):268-70.

91. Presley TD, Perlegas AS, Bain LE, et al. Effects of a single sickling event on the mechanical fragility of sickle cell trait erythrocytes. *Hemoglobin*. 2010;34(1):24-36.
92. Singer K, Singer L. Studies on abnormal hemoglobins. VIII. The gelling phenomenon of sickle cell hemoglobin: its biologic and diagnostic significance. *Blood*. 1953;8(11):1008-23.
93. Johnston CC, Dowers SL, Urbanski RJ. Examination of the filterability of oxygenated erythrocytes (containing normal, trait or sickle cell disease type hemoglobins) in the presence of L-epinephrine, D,L-isoproterenol or prostaglandins (PG) A1, A2, E1, E2, F1alpha or F2alpha. *Prostaglandins*. 1977;13(2):281-309.
94. Hiruma H, Noguchi CT, Uyesaka N, et al. Contributions of sickle hemoglobin polymer and sickle cell membranes to impaired filterability. *Am J Physiol*. 1995;268(5 Pt 2):H2003-8.
95. Chasis JA, Mohandas N. Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations. *J Cell Biol*. 1986;103(2):343-50.
96. Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Deformability of oxygenated irreversibly sickled cells. *J Clin Invest*. 1980;65(1):189-96.
97. Hasegawa S, Hiruma H, Uyesaka N, et al. Filterability of mixtures of sickle and normal erythrocytes. *Am J Hematol*. 1995;50(2):91-7.
98. Zheng Y, Cachia MA, Ge J, et al. Mechanical differences of sickle cell trait (SCT) and normal red blood cells. *Lab Chip*. 2015;15(15):3138-46.
99. Tripette J, Connes P, Hedreville M, et al. Patterns of exercise-related inflammatory response in sickle cell trait carriers. *Br J Sports Med*. 2010;44(4):232-7.
100. Messer MJ, Harris JW. Filtration characteristics of sickle cells: rates of alteration of filterability after deoxygenation

- and reoxygenation, and correlations with sickling and unsickling. *J Lab Clin Med.* 1970;76(4):537-47.
101. Hipp MJ, Scott RB. Altered filterability of CPD-stored sickle trait donor blood. *Transfusion.* 1974;14(5):447-52.
 102. Krailadsiri P, Gilcher R, Seghatchian J. Leukoreduction of sickle cell trait blood: an unresolved issue. *Transfus Apher Sci.* 2001;24(2):223-5.
 103. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait: a review of the literature. *Am J Med.* 1978;64(6):1021-36.
 104. Ashcroft MT, Desai P. Mortality and morbidity in Jamaican adults with sickle-cell trait and with normal haemoglobin followed up for twelve years. *Lancet.* 1976;2(7989):784-6.
 105. Castro O, Scott RB. Red blood cell counts and indices in sickle cell trait in a black American population. *Hemoglobin.* 1985;9(1):65-7.
 106. Ould-Amar AK. Red blood cells from donors with sickle cell trait: a safety issue for transfusion? . *Transfus Med.* 2006;16(4):248 - 53.
 107. Ould Amar AK, Kerob-Bauchet B, Robert P, et al. Assessment of qualitative functional parameters of stored red blood cells from donors with sickle cell trait (AS) or with heterozygote (AC) status. *Transfus Clin Biol.* 1996;3(4):225-33.
 108. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, et al. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(10):1694-9.
 109. Anazoeze M, Najibah G, Garba U, et al. Is renal medullary carcinoma the seventh nephropathy in sickle cell disease? A multi-center Nigerian survey. *Afr Health Sci.* 2016;16(2):490-6.
 110. Watanabe IC, Billis A, Guimaraes MS, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol.* 2007;20(9):914-20.
 111. Shah R, Hurley CK, Posch PE. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the

- common SNP -509C-T (c. -1347C > T). *Hum Genet.* 2006;120(4):461-9.
112. Alvarez OA. Renal Medullary Carcinoma: The Kidney Cancer That Affects Individuals With Sickle Cell Trait and Disease. *J Oncol Pract.* 2017;13(7):424-5.
 113. Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(10):e47-63.
 114. Sudarsanam P, Winston F. The Swi/Snf family nucleosome-remodeling complexes and transcriptional control. *Trends Genet.* 2000;16(8):345-51.
 115. Hoot AC, Russo P, Judkins AR, et al. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(11):1485-91.
 116. Imbalzano AN, Jones SN. Snf5 tumor suppressor couples chromatin remodeling, checkpoint control, and chromosomal stability. *Cancer Cell.* 2005;7(4):294-5.
 117. Judkins AR. Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(5):335-9.
 118. Judkins AR, Mauger J, Ht A, et al. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):644-50.
 119. Biegel JA, Burk CD, Parmiter AH, et al. Molecular analysis of a partial deletion of 22q in a central nervous system rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer.* 1992;5(2):104-8.
 120. Biegel JA, Kalpana G, Knudsen ES, et al. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res.* 2002;62(1):323-8.

121. Biegel JA, Rorke LB, Emanuel BS. Monosomy 22 in rhabdoid or atypical teratoid tumors of the brain. *N Engl J Med.* 1989;321(13):906.
122. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB, et al. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res.* 1999;59(1):74-9.
123. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg.* 1996;85(1):56-65.
124. Schofield DE, Beckwith JB, Sklar J. Loss of heterozygosity at chromosome regions 22q11-12 and 11p15.5 in renal rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;15(1):10-7.
125. Shashi V, Lovell MA, von Kap-herr C, et al. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: involvement of chromosome 22. *Genes Chromosomes Cancer.* 1994;10(1):49-54.
126. Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):542-50.
127. Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, et al. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(6):475-86.
128. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res.* 2005;65(10):4012-9.
129. Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, et al. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol.* 2008;21(6):647-52.
130. Gleason BC, Fletcher CD. Myoepithelial carcinoma of soft tissue in children: an aggressive neoplasm analyzed in a series of 29 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(12):1813-24.

131. Calderaro J, Masliah-Planchon J, Richer W, et al. Balanced Translocations Disrupting SMARCB1 Are Hallmark Recurrent Genetic Alterations in Renal Medullary Carcinomas. *Eur Urol.* 2016;69(6):1055-61.
132. Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, et al. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol Cancer.* 2018;17(1):30.
133. Smith NE, Deyrup AT, Marino-Enriquez A, et al. VCL-ALK renal cell carcinoma in children with sickle-cell trait: the eighth sickle-cell nephropathy? *Am J Surg Pathol.* 2014;38(6):858-63.
134. Davidson AJ, Choyke PL, Hartman DS, et al. Renal medullary carcinoma associated with sickle cell trait: radiologic findings. *Radiology.* 1995;195(1):83-5.
135. Avery RA, Harris JE, Davis CJ, Jr., et al. Renal medullary carcinoma: clinical and therapeutic aspects of a newly described tumor. *Cancer.* 1996;78(1):128-32.
136. Kiryluk K, Jadoon A, Gupta M, et al. Sickle cell trait and gross hematuria. *Kidney Int.* 2007;71(7):706-10.
137. Heller P, Best WR, Nelson RB, et al. Clinical implications of sickle-cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hospitalized black male patients. *N Engl J Med.* 1979;300(18):1001-5.
138. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, et al. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *Am J Hematol.* 2012;87(3):340-6.
139. Gupta AK, Kirchner KA, Nicholson R, et al. Effects of alpha-thalassemia and sickle polymerization tendency on the urine-concentrating defect of individuals with sickle cell trait. *J Clin Invest.* 1991;88(6):1963-8.
140. Stadius van Eps LW, Pinedo-Veels C, de Vries GH, et al. Nature of concentrating defect in sickle-cell nephropathy. Microradioangiographic studies. *Lancet.* 1970;1(7644):450-2.

141. Cooley JC, Peterson WL, Engel CE, et al. Clinical triad of massive splenic infarction, sickle cell trait, and high altitude flying. *J Am Med Assoc.* 1954;154(2):111-3.
142. Franklin QJ, Compeggie M. Splenic syndrome in sickle cell trait: four case presentations and a review of the literature. *Mil Med.* 1999;164(3):230-3.
143. Sheikha A. Splenic syndrome in patients at high altitude with unrecognized sickle cell trait: splenectomy is often unnecessary. *Can J Surg.* 2005;48(5):377-81.
144. Drehner D, Neuhauser KM, Neuhauser TS, et al. Death among U.S. Air Force basic trainees, 1956 to 1996. *Mil Med.* 1999;164(12):841-7.
145. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, et al. Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *N Engl J Med.* 1987;317(13):781-7.
146. Mitchell BL. Sickle cell trait and sudden death--bringing it home. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(3):300-5.
147. National Athletic Trainers' Association. Consensus Statement: Sickle cell trait and the athlete. Available at: <https://www.nata.org/sites/default/files/sicklecelltraitandtheathlete.pdf>.
148. Connes P, Hue O, Tripette J, et al. Blood rheology abnormalities and vascular cell adhesion mechanisms in sickle cell trait carriers during exercise. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):179-84.
149. Monchanin G, Connes P, Wouassi D, et al. Hemorheology, sickle cell trait, and alpha-thalassemia in athletes: effects of exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(7):1086-92.
150. Monchanin G, Serpero LD, Connes P, et al. Effects of progressive and maximal exercise on plasma levels of adhesion molecules in athletes with sickle cell trait with or without alpha-thalassemia. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(1):169-73.

151. Tripette J, Hardy-Dessources MD, Sara F, et al. Does repeated and heavy exercise impair blood rheology in carriers of sickle cell trait? *Clin J Sport Med*. 2007;17(6):465-70.
152. Senturk UK, Gunduz F, Kuru O, et al. Exercise-induced oxidative stress leads hemolysis in sedentary but not trained humans. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(4):1434-41.
153. Baskurt OK, Yalcin O, Meiselman HJ. Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;30(3-4):169-78.
154. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Br Med J*. 1954;1(4857):290-4.
155. Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, et al. Sickle cell trait and the risk of Plasmodium falciparum malaria and other childhood diseases. *J Infect Dis*. 2005;192(1):178-86.
156. Abdulhadi NH. Protection against severe clinical manifestations of Plasmodium falciparum malaria among sickle cell trait subjects is due to modification of the release of cytokines and/or cytoadherence of infected erythrocytes to the host vascular beds. *Med Hypotheses*. 2003;60(6):912-4.
157. Tantawy AAG. The scope of clinical morbidity in sickle cell trait. *EJMHG*. 2014;15(4):319 - 26.
158. Gong L, Parikh S, Rosenthal PJ, et al. Biochemical and immunological mechanisms by which sickle cell trait protects against malaria. *Malar J*. 2013;12:317.
159. Ferreira A, Balla J, Jeney V, et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe malaria: the missing link? *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(10):1097-111.
160. Gozzelino R, Soares MP. Heme sensitization to TNF-mediated programmed cell death. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:211-9.
161. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, et al. An immune basis for malaria protection by the sickle cell trait. *PLoS Med*. 2005;2(5):e128.
162. Gong L, Maiteki-Sebuguzi C, Rosenthal PJ, et al. Evidence for both innate and acquired mechanisms of protection from

- Plasmodium falciparum in children with sickle cell trait. *Blood*. 2012;119(16):3808-14.
163. Harris KM, Haas TS, Eichner ER, et al. Sickle cell trait associated with sudden death in competitive athletes. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1185-8.
 164. Austin H, Key NS, Benson JM, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood*. 2007;110(3):908-12.
 165. Powars DR, Meiselman HJ, Fisher TC, et al. Beta-S gene cluster haplotypes modulate hematologic and hemorheologic expression in sickle cell anemia. Use in predicting clinical severity. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16(1):55-61.
 166. Mehta JS, Whittaker KW, Tsaloumas MD. Latent proliferative sickle cell retinopathy in sickle cell trait. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1):81-2.
 167. Nasrullah A, Kerr NC. Sickle cell trait as a risk factor for secondary hemorrhage in children with traumatic hyphema. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(6):783-90.
 168. Johnson LN. Sickle cell trait: an update. *J Natl Med Assoc*. 1982;74(8):751-7.
 169. Fany A, Boni S, Adjorlolo C, et al. [Retinopathy as a sickle-cell trait: myth or reality?]. *J Fr Ophtalmol*. 2004;27(9 Pt 1):1025-30.
 170. Nia J, Lam WC, Kleinman DM, et al. Retinopathy in sickle cell trait: does it exist? *Can J Ophthalmol*. 2003;38(1):46-51.
 171. Dourakis SP, Alexopoulou A, Papageorgiou C, et al. Acute chest syndrome in sickle-cell trait; Two case reports in persons of Mediterranean origin and review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2004;15(4):248-50.
 172. Tomta K, Assenouwe S, Dugard A, et al. Acute chest syndrome with acute cor pulmonale in a homozygote sickle cell patient. *Med Afr Noire* 2016;63(12).
 173. Bucknor MD, Goo JS, Coppolino ML. The risk of potential thromboembolic, renal and cardiac complications of sickle cell trait. *Hemoglobin*. 2014;38(1):28-32.

174. Partington MD, Aronyk KE, Byrd SE. Sickle cell trait and stroke in children. *Pediatr Neurosurg.* 1994;20(2):148-51.
175. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC, et al. Sickle cell trait and stroke in the young adult. *Postgrad Med J.* 1990;66(782):1078-80.
176. Birnbaum BF, Pinzone JJ. Sickle cell trait and priapism: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2008;1:429.
177. Matta A, Tandra PK, Berim L. Priapism in a patient with sickle cell trait using marijuana. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
178. Rehman JU, Kindi SS, Pathare AV, et al. Recurrent priapism in sickle cell trait with protein S deficiency. *J Pak Med Assoc.* 2008;58(12):701-2.
179. Zargooshi J, Rahmanian E, Motae H, et al. Nonischemic priapism following penile tattooing. *J Sex Med.* 2012;9(3):844-8.
180. Bryant AS, Cheng YW, Lyell DJ, et al. Presence of the sickle cell trait and preterm delivery in African-American women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):870-4.
181. Taylor M, Wyatt-Ashmead J, Gray J, et al. Pregnancy loss after first trimester viability in women with sickle cell trait: a preliminary report. *South Med J.* 2008;101(2):150-1.
182. Bessieres B. [Pathology of the placenta. Case 8. Sickle cell trait]. *Ann Pathol.* 2010;30(4):310-2.
183. American College of Obstetrics and Gynecology. Hemoglobinopathies in pregnancy. Washington (DC): The College; 2005. Practice bulletin no.: 64.
184. Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, et al. Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait: time for a reappraisal? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1604-8.
185. Bencaiova G, Krafft A, Breyman C. Sickle cell trait and urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;92(2):128-9.

186. Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, et al. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1366-70.
187. Porter B, Key NS, Jauk VC, et al. Impact of sickle hemoglobinopathies on pregnancy-related venous thromboembolism. *Am J Perinatol.* 2014;31(9):805-9.
188. Pintova S, Cohen HW, Billett HH. Sickle cell trait: is there an increased VTE risk in pregnancy and the postpartum? *PLoS One.* 2013;8(5):e64141.
189. Tan TL, Khanapure A, Oteng-Ntim E. Sickle-cell trait and small-for-gestational age babies: Is there a link? *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(3):298-300.
190. Altshuler G. A conceptual approach to placental pathology and pregnancy outcome. *Semin Diagn Pathol.* 1993;10(3):204-21.
191. Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update. *Clin Chem.* 2000;46(8 Pt 2):1284-90.
192. SEBIA. Capillarys hemoglobin(e). Available at : <http://www.bganalizadores.com.ar/img/2007HemoglobinaCapilar.pdf>2013.
193. Ou CN, Rognerud CL. Diagnosis of hemoglobinopathies: electrophoresis vs. HPLC. *Clin Chim Acta.* 2001;313(1-2):187-94.
194. Jager KJ, Zoccali C, Macleod A. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kidney Int.* 2008;73:256 - 60.
195. Suttorp MM, Siegerink B, Jager KJ, et al. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1418 - 23.
196. Evans D, Chaix B, Lobbedez T, et al. Combining directed acyclic graphs and the change-in-estimate procedure as a novel approach to adjustment-variable selection in epidemiology. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:156.
197. Rohrig N, Strobl R, Muller M, et al. Directed acyclic graphs helped to identify confounding in the association of disability

- and electrocardiographic findings: results from the KORA-Age study. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(2):199-206.
198. Ratanawongsa N, Karter AJ, Parker MM, et al. Communication and medication refill adherence: the Diabetes Study of Northern California. *JAMA Intern Med.* 2013;173(3):210-8.
 199. Skretteberg PT, Grytten AN, Gjertsen K, et al. Triglycerides-diabetes association in healthy middle-aged men: modified by physical fitness? A long term follow-up of 1962 Norwegian men in the Oslo Ischemia Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(2):201-9.
 200. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology.* 1999;10(1):37-48.
 201. Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2002;155(2):176-84.
 202. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:70.
 203. Miller JM, Jr. Sickle cell trait in pregnancy. *South Med J.* 1983;76(8):962-3, 5.
 204. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension.* 2005;46(6):1243-9.
 205. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
 206. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):965-72.
 207. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, et al. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-80.
 208. Gul A, Cebeci A, Aslan H, et al. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation.* 2005;59(2):113-8.

209. Martin JN, Jr., Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol.* 1990;76(5 Pt 1):737-41.
210. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Preeclampsia. *Lancet.* 2010;376(9741):631-44.
211. Hanley JA, Moodie EEM (2011) Sample Size, Precision and Power Calculations: A Unified Approach. *J Biomet Biostat* 2:124. doi:10.4172/2155-6180.1000124.
212. Vanderweele TJ, Vansteelandt S. Odds ratios for mediation analysis for a dichotomous outcome. *Am J Epidemiol.* 2010;172(12):1339-48.
213. Valeri L, Vanderweele TJ. Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods.* 2013;18(2):137-50.
214. Ware JH. Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2136-7.
215. Morrison JC. Hemoglobinopathies and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1979;22(4):819-42.
216. Perry KG, Jr., Morrison JC. The diagnosis and management of hemoglobinopathies during pregnancy. *Semin Perinatol.* 1990;14(2):90-102.
217. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation.* 2009;119(8):1085-92.
218. Copas JB, Long T. Estimating the residual variance in orthogonal regression with variable selection. *The Statistician.* 1991;40:51-9.
219. Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, et al. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol.* 2017.
220. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, et al. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data

- integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2015;12:14.
221. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005;95 Suppl 1:S144-50.
222. Swaen G, van Amelsvoort L. A weight of evidence approach to causal inference. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(3):270-7.
223. Torgersen KL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. *Crit Care Nurs Q.* 2006;29(1):2-19.
224. Dekker GA. Etiology and pathophysiology of preeclampsia. *Zentralblatt fur Gynakologie.* 1994;116(2):57-60.
225. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015;125(21):3316-25.
226. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, et al. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008;36(1):38-58.
227. Colbern GT, Chiang MH, Main EK. Expression of the nonclassic histocompatibility antigen HLA-G by preeclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5 Pt 1):1244-50.
228. Genbacev O, DiFederico E, McMaster M, et al. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999;14 Suppl 2:59-66.
229. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077-85.
230. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-4.
231. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, et al. Coagulation changes in individuals with sickle cell trait. *Am J Hematol.* 2002;69(2):89-94.

*Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic :
Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré*

232. Landman H. Haemoglobinopathy and Pregnancy, Thesis. The Netherlands: State University Groningen, 1988.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TOGO

Prénoms : Aïssata Y.

Titre : Le trait drépanocytaire augmente le risque de la pré-éclampsie et aggrave son pronostic : Propos de l'analyse d'une base de données obstétricales du CHU Gabriel Touré.

Année universitaire : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : A la bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) de Bamako.

E-mail : aissatatogo@yahoo.fr

Secteur d'intérêt : Gynécologie – Obstétrique – Hématologie

Introduction :

Le trait drépanocytaire a longtemps été considéré comme une maladie bénigne. Cependant, des travaux récents rapportent de potentielles complications pendant ou en dehors de la grossesse. Parmi les complications au cours de la grossesse, la pré-éclampsie a été évoquée. Les objectifs de notre étude étaient de préciser l'influence du trait drépanocytaire sur la survenue de la pré-éclampsie et sur le pronostic materno-fœtal.

Méthodes :

Nous avons réalisé une étude transversale sur des données d'une base exhaustive des admissions en obstétrique du CHU Gabriel Touré du 1er janvier 2003 au 31 décembre 2013. Les gestantes ayant une hémoglobinopathie AS ont été comparées à celles ayant une hémoglobine normale AA. Des analyses de régression logistique ont été réalisées pour préciser les tendances de la prévalence de la pré-éclampsie et de ses complications.

Résultats :

Nous avons enregistré 33 916 admissions parmi lesquelles 1 516 gestantes (4,5%) qui ont réalisé une électrophorèse de l'hémoglobine. La fréquence des formes AS était de 18,7 %. La survenue de la pré-éclampsie chez les porteuses du trait drépanocytaire était multipliée par 2,36 ($p < 0,0001$) par rapport aux femmes saines. L'analyse dose-réponse a révélé une augmentation du risque de survenue de la pré-éclampsie au fur et à mesure que le taux d'hémoglobine augmentait. Le risque de décès périnatal était multiplié par 3,07 chez les mères pré-éclamptiques ayant le trait drépanocytaire vs celles dont l'hémoglobine était AA.

Conclusion : L'existence d'une hémoglobinopathie AS augmente non seulement le risque de survenue de la pré-éclampsie mais aggrave son pronostic.

Mots clés : Trait drépanocytaire, pré-éclampsie, pronostic, risque, CHU Gabriel Touré.

Background:

So far, sickle cell trait has been considered as a benign disease. However, recent studies show a potential complication during pregnancy and postpartum. Among these complications, pre-eclampsia was mentioned. Therefore, the aimed of this study was to clarify the influence of sickle cell trait on pre-eclampsia onset and maternal-fetal prognosis.

Methods :

We carried out a cross-sectional study using an obstetric admissions database at CHU Gabriel Toure Teaching Hospital from January 1st, 2003 to December 31st, 2013. The association between sickle cell trait and preeclampsia was analyzed by using a logistic regression with 95% confidence intervals (95%CI).

Results:

We recorded a total of 33.916 admissions in the obstetric unit, of which 1,516 women performed hemoglobin electrophoresis (4.5%). Among those women, sickle cell trait prevalence rate was 18.7%. We observed a 2.36-fold increase of preeclampsia prevalence in women who carried the sickle cell trait ($p < 0,0001$) when compared to normal women. Dose-response analysis revealed an increased risk of pre-eclampsia as hemoglobin levels increased. A higher perinatal death rate was observed among women with sickle cell trait and preeclampsia.

Conclusion: Sickle cell trait increased preeclampsia risk and poor perinatal prognosis.

Key words: Sickle cell disease, preeclampsia, prognosis, risk, CHU Gabriel Touré.

10. SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, et de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure!