



**HAL**  
open science

# Place de la transfusion prophylactique parmi les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales, maternelles et périnatales chez les patientes drépanocytaires

Octavia Sobczyk

## ► To cite this version:

Octavia Sobczyk. Place de la transfusion prophylactique parmi les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales, maternelles et périnatales chez les patientes drépanocytaires. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03336074

**HAL Id: dumas-03336074**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03336074>**

Submitted on 6 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
Faculté de Médecine HYACINTHE BASTARAUD

Année 2020

N° 2020ANTI0520

**THESE**

De la Faculté de Médecine Hyacinte Bastaraud, Université des Antilles, soutenue et examinée par les enseignants de la Faculté de Médecine de Créteil pour le compte de la Faculté des Antilles.

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Place de la transfusion prophylactique parmi les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales, maternelles et périnatales chez les patientes drépanocytaires

Présentée et soutenue le 7 Octobre 2020

Par Octavia SOBCZYK

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur Bassam HADDAD, PU-PH

Juges :  
Monsieur le Professeur Eustase JANKY, PU-PH  
Monsieur le Professeur Philippe KADHEL, PU-PH  
Monsieur le Professeur Pablo BARTOLUCCI, PU-PH  
Madame le Professeur Florence CANOUI-POITRINE, PU-PH  
Madame le Professeur Anoosha HABIBI, PU-PH  
Monsieur le Docteur en médecine Édouard LECARPENTIER, PH-U

Directeur de thèse : Madame le Docteur en médecine Marion LEFEBVRE, PH



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY  
 Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO  
 Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Thierry DAVID</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24

<b>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)</b>	
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christian SAINTE-ROSE</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Félix DJOSSOU</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b>	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Moustapha DRAMÉ</b>	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55

<b><u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)</u></b>	
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Nadège CORDEL</b>	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Harold MERLE</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Maturin TABUE TEGUO</b>	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>CORDEL-WATTIER Nadège</b>	<b>Dermato-vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

<b><u>Professeur de Médecine Générale</u></b>	
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

<b><u>Professeur Associé de Médecine Générale</u></b>	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

<b><u>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</u></b>	
<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Véronique BACCINI</b>	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

**Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**  
***(Suite)***

<b>Laurent BRUREAU</b>	<b>Urologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

**Maître de Conférence des Université de Médecine Générale**

<b>Philippe CARRERE</b>	<b>Médecine générale</b>
-------------------------	--------------------------

**Maître de Conférence Associé de Médecine Générale**

<b>Franck MASSE</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé</b>	<b>Médecine générale</b>

## Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué à la rédaction de cette thèse, particulièrement Marion et Édouard pour leurs nombreuses relectures.

Je tiens à remercier tous les membres du jury qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir étudier avec attention mon travail, particulièrement M. Haddad pour avoir accepté de présider le jury.

Merci à mes chefs et à mes co-internes qui ont été à mes côtés pendant ces cinq années, particulièrement aux équipes du CHIC et de la MFME.

Merci à ma famille et à mes amis pour leur soutien durant ces nombreuses années d'études, particulièrement à mes parents.

Merci à toi Adrien, d'avoir été à mes côtés pendant toutes ces années.

A Jean-Luc Voluménie.

Liste des abréviations
------------------------

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARCF	Anomalies du rythme cardiaque fœtal
ATCD	Antécédent
AVB	Accouchement par voie basse
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHI	Centre Hospitalier Intercommunal
CGR	Concentrés de globules rouges
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CVO	Crise vaso-occlusive
DHTR	«Delayed hemolytic transfusion reaction»: hémolyse retardée post transfusionnelle
DOM	Départements d'outre-mer
ECBU	Examen cyto-bactériologique des urines
Hb	Hémoglobine
HELLP	«Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet count»: hémolyse, cytolyse hépatique et thrombopénie
HLA	Human leukocyte antigen
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HRP	Hématome rétro-placentaire
IC	Intervalle de confiance
IDF	Ile-de-France
IMG	Interruption médicale de grossesse
IPTW	«Inverse Probability of Treatment Weights»: poids inverse de la probabilité de recevoir le traitement
EFS	Établissement Français du Sang
EPO	Érythropoïétine
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LDH	Lactate déshydrogénase
MFIU	Mort fœtale <i>in utero</i>
OR	Odds-ratio
ORL	Oto-rhino-laryngologie



PE	Prééclampsie
RCIU	Retard de croissance <i>in utero</i>
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RR	Risque relatif
SA	Semaines d'aménorrhée
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
STA	Syndrome thoracique aigu
SpO2	Saturation pulsée en oxygène

<b>RESUME EN FRANCAIS .....</b>	<b>10</b>
<b>RESUME EN ANGLAIS .....</b>	<b>12</b>
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>14</b>
1. SYNDROME DREPANOCYTAIRE MAJEUR.....	14
1.1. <i>Épidémiologie</i> .....	14
1.2. <i>Physiopathologie</i> .....	14
1.3. <i>Principales complications</i> .....	15
1.4. <i>Thérapeutiques disponibles</i> .....	16
1.5. <i>Drépanocytose et grossesse</i> .....	17
1.6. <i>Suivi et prise en charge obstétricale</i> .....	18
2. PLACE DE LA TRANSFUSION PENDANT LA GROSSESSE .....	19
2.1. <i>Revue de la littérature sur la transfusion</i> .....	19
2.2. <i>Problèmes posés par les échanges transfusionnels</i> .....	19
2.3. <i>Évolution des recommandations</i> .....	20
<b>MANUSCRIT .....</b>	<b>21</b>
1. INTRODUCTION .....	22
1.1. <i>État des connaissances sur la drépanocytose</i> .....	22
1.2. <i>Les controverses et les questions en suspens</i> .....	23
1.3. <i>Objet du travail</i> .....	23
2. MATERIEL ET METHODES .....	24
2.1. <i>Type d'étude</i> .....	24
2.2. <i>Population</i> .....	25
2.3. <i>Description des facteurs étudiés, des critères de jugement et stratégie d'analyse</i> .....	25
2.4. <i>Méthodes statistiques utilisées</i> .....	26
2.5. <i>Éthique</i> .....	27
3. RESULTATS .....	28
3.1. <i>Population</i> .....	28
3.2. <i>Analyse des complications obstétricales, néonatales et maternelles chez les patientes drépanocytaires incluses dans un programme d'échange transfusionnel ou non</i> .....	30
3.3. <i>Analyse de la pseudo-population créée à partir du score de propension</i> .....	32
3.4. <i>Analyse des facteurs associés au critère composite obstétrical et aux critères qui le composent en analyse univariée et multivariée après l'IPTW</i> .....	32
3.4.1. <i>Critère composite de morbidité</i> .....	32
3.4.2. <i>Accouchements prématurés avant 34SA</i> .....	34
3.4.3. <i>Prééclampsie et autres éléments du critère de jugement obstétrical</i> .....	35
3.5. <i>Analyse des décès maternels</i> .....	37
3.6. <i>Analyse des complications chez les patientes ayant un antécédent de DHTR</i> .....	37
4. DISCUSSION .....	39
4.1. <i>Résultats principaux</i> .....	39
4.1.1. <i>Homogénéisation de la population</i> .....	39
4.1.2. <i>Influence du programme d'échange transfusionnel</i> .....	39
4.1.2.1. <i>Sur l'accouchement prématuré avant 34SA</i> .....	39
4.1.2.2. <i>Sur la prééclampsie</i> .....	40
4.1.3. <i>Influence de l'hydroxyurée</i> .....	40
4.1.4. <i>Influence de la transfusion ponctuelle</i> .....	41
4.1.5. <i>Influence des autres thérapeutiques</i> .....	41
4.1.6. <i>Concernant les patientes ayant un antécédent de DHTR</i> .....	42
4.2. <i>Validité interne</i> .....	42
4.3. <i>Liens avec les connaissances antérieures</i> .....	43
4.3.1. <i>Données de la littérature sur les complications</i> .....	43
4.3.2. <i>Données de la littérature sur la transfusion prophylactique (tableau 13)</i> .....	43
5. CONCLUSION .....	45

Contexte : La grossesse chez les patientes drépanocytaires est à risque. Certaines thérapeutiques, et en particulier la transfusion prophylactique, qui a longtemps été un traitement de référence, pourraient modifier le risque de survenue des complications. Cependant son intérêt est controversé et ses indications se sont vues restreintes, notamment en raison du risque d'hémolyse retardée.

Objectif : L'objectif principal était d'évaluer les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales chez les patientes drépanocytaires, avec une attention particulière pour la transfusion, en intégrant la sévérité initiale de la maladie. Nous avons également étudié les complications aiguës de la drépanocytose en cours de grossesse, ainsi que les complications transfusionnelles. Le pronostic obstétrical des patientes ayant un antécédent d'hémolyse retardée, représentant une contre-indication à la transfusion, a été analysé.

Schéma : La comparaison des patientes bénéficiant ou non d'un programme d'échanges transfusionnels n'était pas statistiquement recevable en raison de différences importantes dans les caractéristiques des deux groupes. Nous avons rendu la population homogène par l'utilisation d'un score de propension, afin de s'affranchir des différents biais en tenant compte de la sévérité initiale de la maladie des patientes. Cela nous a permis d'évaluer la place des échanges transfusionnels programmés dans la survenue des complications obstétricales, et de rechercher si d'autres facteurs intervenaient.

Lieu : Cette étude rétrospective a été réalisée entre janvier 2004 et décembre 2017 dans la maternité de type III du CHI de Créteil, en lien avec le service d'hématologie de l'hôpital Henri Mondor.

Sujets : Les données des patientes drépanocytaires suivies et ayant accouché après 22 SA d'un fœtus singleton ont été analysées.

Critères de jugement : Le critère de jugement principal était la survenue d'un critère composite obstétrical, défini par un accouchement prématuré avant 34 SA et/ou la survenue d'une prééclampsie et/ou une hypotrophie correspondant à un Z-score inférieur à -1,645 et/ou la survenue d'un HRP et/ou la survenue d'une MFIU et/ou le décès maternel et/ou le décès néonatal. Chacun des éléments de ce critère composite a été analysé individuellement. Les facteurs associés au critère composite obstétrical et à ses composantes ont été recherchés en analyse univariée puis en analyse multivariée. L'absence de corrélations a été vérifiée.

Résultats : Nous avons inclus initialement 246 grossesses. Vingt-deux grossesses ont été écartées du fait d'un antécédent de DHTR. Nous avons donc analysé 224 grossesses chez 173 patientes. L'analyse de la population initiale montrait plus de complications obstétricales, néonatales et maternelles dans le groupe de patientes non incluses dans un programme d'échange transfusionnel. Quatre décès maternels ont été observés, dont un en lien avec une hémolyse retardée post transfusionnelle. Après

application du score de propension, la mise en place d'un programme d'échange transfusionnel restait associée à un meilleur pronostic obstétrical avec notamment une diminution des accouchements prématurés avant 34 SA. La transfusion ponctuelle était statistiquement associée à un moins bon pronostic obstétrical en analyse univariée. Les patientes ayant un antécédent de DHTR semblaient avoir un moins bon pronostic obstétrical.

Conclusion : La mise en place d'un programme d'échange transfusionnel est associée à un meilleur pronostic obstétrical chez les patientes drépanocytaires avec une diminution des accouchements prématurés avant 34SA. La transfusion ponctuelle ne semble pas suffisante pour pallier aux complications obstétricales et néonatales. Les patientes ayant un antécédent de DHTR semblent avoir plus de complications obstétricales et néonatales au cours de la grossesse.

Background : Pregnancy for patients with sickle cell disease is at risk. Some therapies, and especially prophylactic transfusion which has long been a benchmark treatment, could modify the risk of complications. However this treatment is controversial and its indications have been restricted, notably due to the risk of delayed hemolysis.

Objective : The main objective was to assess the factors associated with the occurrence of obstetric complications in patients with sickle cell disease, with particular attention to transfusion, taking into account the initial severity of the disease. We also studied the occurrence of acute complications of sickle cell disease and transfusion complications during pregnancy. The obstetric prognosis of patients with an history of delayed hemolysis, which is a contraindication to transfusion, has been studied.

Methods : The comparison of patients receiving or not a prophylactic transfusion was not statistically valid due to significant differences in the characteristics of the two groups. We therefore made the population homogeneous through the use of a propensity score, in order to overcome the various biases by taking into account the initial severity of the patients' disease. This allowed us to assess the role of prophylactic transfusion in the occurrence of obstetric complications, and to find out whether other factors were involved.

Place : This retrospective study was carried out between January 2004 and December 2017 in the type III maternity unit of the CHI Créteil, in collaboration with the haematology department of the Henri Mondor University Hospital.

Population : We analyzed the data from patients with sickle cell disease monitored and who gave birth after 22 weeks of amenorrhea to a singleton fetus at the maternity hospital in Créteil.

Outcome : The main outcome was the occurrence of a composite obstetrical outcome defined by preterm birth before 34 weeks of amenorrhea and/or preeclampsia and/or hypotrophy corresponding to a Z-score of less than -1.645 and/or HRP and/or the MFIU and/or maternal death and/or neonatal death. We analyzed individually each of the elements of this composite outcome. We defined the factors associated with the composite obstetrical outcome and its components in univariate analysis and in multivariate analysis. The absence of correlations has been verified.

Results : We initially included 246 pregnancies. Twenty-two were ruled out because of a history of DHTR. We analyzed 224 pregnancies in 173 patients. Analysis of the initial population showed more obstetric, neonatal and maternal complications in the group of patients not included in a transfusion exchange program. Four maternal deaths were observed, one of which was due to DHTR. After applying the propensity score, transfusion exchange program remained correlated with better obstetric prognosis with reduction in preterm birth before 34 weeks of amenorrhea. On-demand

transfusion was statistically correlated with a poorer obstetric prognosis in univariate analysis. Patients with a history of DHTR appeared to have a poorer obstetric prognosis.

Conclusion : The transfusion exchange program is associated with a better obstetric prognosis in sickle cell patients with a decrease in preterm birth before 34 weeks of amenorrhea. On-demand transfusion does not seem to be sufficient to avoid obstetric and neonatal complications. Patients with a history of DHTR appear to have more obstetric and neonatal complications during pregnancy.

## 1. Syndrome drépanocytaire majeur

### 1.1. Épidémiologie

La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde. Les populations d'Afrique subsaharienne, des Antilles et d'Afrique du Nord sont les plus touchées. L'absence de données fiables dans la plupart des pays rend difficile l'estimation du nombre de personnes touchées dans le monde. En 2010, 312 303 nouveaux-nés homozygotes SS et 5 476 407 nouveaux-nés hétérozygotes S seraient nés. 75,5% des nouveaux-nés homozygotes SS seraient nés en Afrique subsaharienne (235 681) [1].

Par les mouvements de migration, la fréquence de la drépanocytose est en augmentation constante en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. En France, le dépistage néonatal de la drépanocytose est institué depuis 1995 sur l'ensemble du territoire. Il est réalisé en métropole de manière ciblée sur les nouveaux-nés issus de parents originaires de populations à risque, à l'aide du test de Guthrie. Il est de ce fait systématique dans les DOM.

En France en 2013, 441 enfants drépanocytaires sont nés, soit une prévalence de 1/1900 naissances. Elle est de 1/419 dans les DOM et de 1/874 en IDF. Selon une évaluation de 2018 par l'INSERM, le nombre de cas est estimé à plus de 29 000 en France, en majorité dans les DOM et en IDF [2].

### 1.2. Physiopathologie

La drépanocytose est une maladie génétique héréditaire autosomique récessive.

L'hémoglobine A chez un individu sain est une molécule composée de deux chaînes alpha (codées par quatre gènes alpha sur les chromosomes 16) et de deux chaînes bêta (codées par deux gènes bêta sur les chromosomes 11). La drépanocytose est due à la synthèse d'une hémoglobine anormale S (S pour Sickle qui signifie faucille en anglais) à la place de l'hémoglobine A. L'atteinte est liée à la mutation du gène codant pour la bêta-globine (11p15.4), qui a pour conséquence le remplacement d'un nucléotide adénine en thymine entraînant le remplacement d'un acide aminé glutamine par une valine. La bêta-globine mutée se polymérise en milieu désoxygéné. Cela déforme le globule rouge (falciformation) et crée des agrégats responsables d'occlusions vasculaires, entraînant des crises douloureuses. Les polymères d'hémoglobine S fragilisent aussi les globules rouges qui subissent une hémolyse. Leur durée de vie passe d'environ 120 jours à une vingtaine de jours, ce qui explique l'anémie chronique.

Il existe une concordance entre le génotype et le phénotype pour la gravité de la maladie. Les patients hétérozygotes AS sont asymptomatiques. On parle de syndrome drépanocytaire majeur

(SDM) quand les patients sont homozygotes SS ou hétérozygotes composites : SC, S $\beta$ + ou S $\beta$ 0 (Figure 1). Les patients ont alors une mutation de chaque gène codant pour la bêta-globine, associant la mutation donnant l'hémoglobine S sur un allèle  $\alpha$  à une mutation donnant soit une hémoglobine anormale C, soit une bêta-thalassémie qui affecte la production de la bêta-globine sur l'autre allèle. Les patientes SS et S $\beta$ 0 sont plus symptomatiques avec une fréquence plus élevée d'anémie, de CVO et d'hémolyse par rapport aux patientes SC et S $\beta$ +

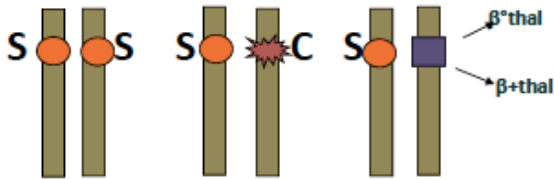


Figure 1. Les différents génotypes de SDM (A. Habibi)

### 1.3. Principales complications

La maladie ne se manifeste qu'à partir de l'âge de trois mois, le nouveau-né étant protégé par la persistance initiale de l'hémoglobine fœtale.

Les complications sont de deux types : aiguës et chroniques [3].

Les complications aiguës sont liées à la falciformation. Ce sont la CVO, le STA, les AVC et les infections. La CVO est caractérisée par des douleurs articulaires ou osseuses. Sa survenue doit faire rechercher un facteur déclenchant comme une infection, un effort, une hypoxémie, une exposition au froid ou une corticothérapie. Le STA est défini par l'association d'un infiltrat pulmonaire radiologique apparaissant 24 à 48h après un ou plusieurs des symptômes suivants : toux, fièvre, dyspnée aiguë, expectoration, douleur thoracique ou anomalies auscultatoires. Les AVC surviennent principalement dans l'enfance sur une atteinte préexistante des gros vaisseaux (macrovasculopathie). A l'âge adulte ce sont les hémorragies cérébrales par rupture d'anévrisme et les AVC distaux sans anomalie des gros vaisseaux qui prédominent. Les infections les plus fréquentes sont les infections urinaires, la cholécystite et l'angiocholite.

Les complications chroniques sont liées également à la falciformation et à l'hémolyse chronique. Certains mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairs. Elles peuvent toucher tous les organes. Elles sont résumées dans le tableau 1 [3].



**Tableau 1. Complications chroniques de la drépanocytose**

Complications	Fréquence
<b>Ostéonécrose aseptique épiphysaire</b>	15-40% des patients adultes
<b>Ulcères cutanés des membres inférieurs</b>	Pas de données
<b>Néphropathies glomérulaire ou tubulaire</b>	40% des patients âgés de plus de 40 ans
<b>Pulmonaires</b>	15,6% des patients
- Troubles ventilatoires restrictifs	
- Anomalies de transfert alvéolo-capillaire	
- HTAP	
<b>Cardiaques</b>	17% des patients
- HTA	
- Ischémie myocardique	
- Cardiomyopathies hypertrophiques et dilatées	
<b>Hépatiques</b>	Pas de données
- Liées à la vaso-occlusion	
- Hépatites virales	
- Iatrogène : hémochromatose post-transfusionnelle	
<b>ORL</b> : vertige, surdité aigüe	Pas de données
<b>Ophthalmologiques</b> : surtout rétiniennes par occlusion vasculaire périphérique	15-20% des patients adultes SS

#### 1.4. Thérapeutiques disponibles

Le suivi médical régulier et les mesures de prévention sont essentiels pour lutter contre les facteurs favorisant les complications. Ils associent une éducation des patients, une mise à jour du calendrier vaccinal et une supplémentation en acide folique, vitamine nécessaire à l' rythropo se.

Les points essentiels du traitement des complications aiguës comme la CVO et le STA sont la recherche et la correction d'un facteur déclenchant, la surveillance rapprochée en hospitalisation et l'instauration rapide d'un traitement antalgique efficace. Il est souvent nécessaire d'avoir recours à l'utilisation de morphiniques. Les traitements adjuvants sont l'hydratation ainsi que l'alcalinisation, une supplémentation en acide folique, une anticoagulation préventive en cas d'alitement prolongé, une oxygénothérapie avec comme objectif une SpO2 supérieure à 97 – 98 %. Il peut être nécessaire de réaliser une transfusion ou un échange transfusionnel en fonction du taux d'hémoglobine et de la tolérance clinique du patient. Le traitement du STA comporte en plus une kinésithérapie respiratoire à l'aide de Respiflow® et la mise en place d'une antibiothérapie si le patient est fébrile.

Lorsque les complications aiguës sont trop sévères et/ou fréquentes se pose la question de la mise en place d'un traitement de fond. Les traitements disponibles sont principalement le recours à la transfusion (simple ou échange transfusionnel) et l'hydroxyurée. La transfusion permet de corriger l'anémie et de remplacer les hématies drépanocytaires par des hématies normales avec un objectif de taux d'hémoglobine S inférieur à 30% pour les patients drépanocytaires SS. Les programmes transfusionnels restent à l'heure actuelle indiqués en cas de vasculopathie cérébrale ou en relais d'un traitement antérieur par hydroxyurée pendant la grossesse. Les transfusions répétées au long cours dans d'autres indications se sont vues très restreintes en raison des risques d'hémolyse

retardée. Cette hémolyse est appelée DHTR pour « Delayed hemolytic transfusion reaction » en anglais.

Un traitement de fond par hydroxyurée peut être discuté chez les patients homozygotes SS ou hétérozygotes composites S $\beta$ 0, en prévention de complications aiguës trop fréquentes (trois hospitalisations dans l'année pour CVO, STA grave ou récurrence d'un STA). Cette molécule initialement utilisée dans la prise en charge des syndromes myéloprolifératifs a obtenu l'AMM dans la drépanocytose depuis 2007 (spécialité Siklos® 100 à 1000mg). Son administration a pour principal effet d'augmenter le taux d'hémoglobine fœtale, permettant de réduire la polymérisation de l'hémoglobine S et de diminuer la fréquence des crises. Il existe un risque de myélotoxicité, raison pour laquelle les indications doivent être soigneusement posées et une surveillance biologique rigoureuse doit être mise en place. L'EPO a des indications restreintes notamment lors d'une impossibilité de transfuser ou en cas d'insuffisance rénale. Le seul traitement curatif disponible à ce jour est la greffe de moelle osseuse. Les cellules souches de la moelle du patient sont détruites (dont celles des globules rouges) et remplacées par les cellules saines du donneur. Réservée aux formes graves, elle est généralement effectuée à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie. Ces cellules souches peuvent également être obtenues à partir d'un recueil de sang placentaire à la naissance d'un nouvel enfant dans la fratrie d'un patient drépanocytaire.

### 1.5. Drépanocytose et grossesse

La drépanocytose complique la grossesse et la grossesse aggrave la drépanocytose. L'hypoxémie chronique favorisée par l'augmentation des besoins en oxygène chez la femme enceinte augmenterait le risque de survenue des phénomènes vaso-occlusifs. Les complications aiguës de la drépanocytose (CVO, STA) sont donc plus fréquentes pendant la grossesse et on observe également une aggravation de l'anémie chronique (tableau 2). De plus, les complications obstétricales et néonatales sont plus fréquentes chez les patientes drépanocytaires que dans la population générale. Cela est démontré dans deux méta-analyses et une étude récentes comportant de grands effectifs de patientes. Dans leur méta-analyse de 2015, Oteng-Ntim et al. [4] comparent 25 349 patientes drépanocytaires à 26 151 746 patientes non drépanocytaires dans 22 études et Boga et al. en 2016 [5] s'appuient sur 15 études comparant les complications chez les patientes drépanocytaires à la population générale pour montrer que les complications sont plus fréquentes. Dans leur étude de 2008, Villers et al. analysent les grossesses de 17 952 patientes drépanocytaires [6]. Ces différentes complications ainsi que leur risque relatif (RR) ou odds ratio (OR) sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 2. Complications de la drépanocytose pendant la grossesse

Complications de la drépanocytose	Fréquence
CVO	11-55% des patientes enceintes
Facteur déclenchant de CVO	50% des patientes ayant une CVO
STA	7-22% des patientes enceintes

Tableau 3. Complications obstétricales, néonatales et maternelles

Complications	RR et OR
Prééclampsie	RR = 2,24 95%IC (1,79 - 2,80) [4]
Éclampsie	OR = 3,2 95%IC (1,8 – 6,0) [6]
Infections urinaires	OR = 2,3 95%IC (1,9 – 2,7) [6]
Infections pulmonaires	OR = 9,8 95%IC (8,0 – 12,0) [6]
Thromboses veineuses profondes des membres inférieurs	OR = 2,5 95%IC (1,5 - 4,1) [6]
Embolies pulmonaires	OR = 1,7 95%IC (0,9 - 3,1) [6]
Décès maternels	RR = 14,26 95%IC (7,52 - 27,07) [4]
MFIU	RR = 3,99 95%IC (2,63 - 6,04) [4]
Prématurité	RR = 1,92 95%IC (1,56 - 2,37) [4]
Hypotrophie néonatale	RR = 3,19 95%IC (1,95 - 5,20) [4]

### 1.6. Suivi et prise en charge obstétricale

Lorsqu'une patiente est atteinte de drépanocytose ou porteuse saine, il est proposé au conjoint de réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine afin de définir si l'enfant à naître est à risque d'être atteint de drépanocytose. Un diagnostic prénatal est proposé pour les couples à risque de donner naissance à un enfant drépanocytaire. L'allèle muté est recherché dans l'ADN fœtal obtenu par biopsie de trophoblaste ou par amniocentèse. Si le fœtus est atteint de drépanocytose SS, une IMG peut être acceptée par le CPDPN après demande du couple car il s'agit d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, répondant à l'article L.162 du Code de la santé publique.

Le suivi est pluridisciplinaire (obstétricien et hématologue), tous les mois jusqu'à 24 SA puis tous les 15 jours. Il est clinique et paraclinique : biologie mensuelle (hémogramme, numération des réticulocytes, créatininémie, uricémie, bilan hépatique, LDH, protéinurie, ECBU), bandelette urinaire tous les 15 jours, échographie cardiaque maternelle au troisième trimestre, fond d'œil récent ou en cours de grossesse, échographie fœtale tous les mois à partir de 22 SA, consultation d'anesthésie vers 25 SA. La surveillance est hebdomadaire à partir de 36 SA jusqu'à l'accouchement, associant une surveillance maternelle et du rythme cardiaque fœtal. L'éducation thérapeutique et les règles hygiéno-diététiques sont primordiales (repos, hydratation, exercices respiratoires, bas de contention). Une supplémentation en acide folique est systématiquement mise en place. En cas de traitement au long cours par hydroxyurée, celui-ci sera dans la plupart des cas suspendu (tératogénicité et foetotoxicité). La mise en place d'un programme d'échange transfusionnel en relais du traitement par hydroxyurée est discutée au cas par cas. La prise en charge obstétricale des patientes drépanocytaires doit idéalement se faire dans un hôpital où l'équipe obstétricale et anesthésique est formée à la pathologie, avec un service de réanimation adulte, et en étroite

collaboration avec un centre de transfusion sanguine. L'accouchement est programmé à 39 SA en l'absence de complications pendant la grossesse, mais il peut être provoqué plus tôt en fonction de l'état maternel ou de l'existence d'une pathologie obstétricale. Il n'y a pas de contre-indication à l'accouchement par les voies naturelles, toutefois les prostaglandines pour la maturation cervicale doivent être utilisées avec précaution. Le taux de césarienne est multiplié par deux chez ces patientes [7].

Au cours du travail, les patientes reçoivent une oxygénothérapie par voie nasale, une hydratation, un réchauffement, la mise en place d'une analgésie péridurale systématique et précoce. En post-partum l'oxygénothérapie est maintenue pendant 24h, avec hydratation et analgésie adaptée. Une anticoagulation préventive est mise en place pendant sept à quinze jours en cas d'accouchement par voie basse et six semaines en cas d'accouchement par césarienne.

## 2. Place de la transfusion pendant la grossesse

### 2.1. Revue de la littérature sur la transfusion

La question de l'intérêt d'un programme d'échange transfusionnel prophylactique chez les patientes drépanocytaires pendant la grossesse se pose depuis longtemps et de nombreuses études se sont penchées sur la question avec des résultats contradictoires. Ces études seront détaillées dans la deuxième partie.

### 2.2. Problèmes posés par les échanges transfusionnels

Les échanges transfusionnels impliquent des hospitalisations régulières qui nécessitent une bonne compliance de la patiente et engendrent des coûts supplémentaires. Les principales complications de la transfusion sont l'allo-immunisation, l'hémolyse post-transfusionnelle (DHTR en anglais), l'infection due à la transfusion et l'hémochromatose post-transfusionnelle. La DHTR se manifeste deux à 21 jours après une transfusion, par des douleurs associées à une hématurie macroscopique. Elle est définie par une hémolyse avec diminution rapide et disparition de l'hémoglobine A. Cette hémolyse peut être grave, allant de l'absence de rendement transfusionnel à une défaillance multi viscérale et au décès dans 6% des cas [8].

Les facteurs de risque de DHTR ont été étudiés dans l'étude de Narbey et al [9]. Ils ont défini un score de risque incluant plusieurs items. Ces items sont l'antécédent de DHTR, d'alloimmunisation et le nombre de culots globulaires reçus au cours de la vie du patient. L'antécédent de DHTR, d'alloimmunisation et le fait d'avoir reçu peu de culots globulaires augmentent le score du patient et donc son risque de faire une DHTR lors de la transfusion. Ce score a été calculé dans une cohorte de patients drépanocytaires et non chez des patientes drépanocytaires enceintes uniquement.

Au vu des complications que la transfusion peut entraîner, il faut mettre en balance le bénéfice et le risque avant de prendre la décision d'initier une transfusion.

### 2.3. Évolution des recommandations

Au Royaume-Uni, la transfusion prophylactique systématique n'est pas recommandée [10]. Les recommandations françaises de 2009 [11] préconisaient une transfusion prophylactique systématique ou sur indications larges. Ces recommandations ont été actualisées en 2015 [12], et, notamment en raison du risque de DHTR, la transfusion systématique n'est plus recommandée et les indications ont été restreintes. Les indications actuelles sont la poursuite d'un programme transfusionnel débuté avant la grossesse, le relais d'un traitement de fond par hydroxyurée arrêté pour la grossesse, une atteinte d'organe sévère (insuffisance cardiaque, rénale, HTAP, syndrome restrictif sévère), une anémie avec un retentissement clinique maternel et/ou fœtal, des antécédents obstétricaux sévères (prééclampsie, RCIU, MFIU), une complication pendant la grossesse (CVO sévères ou répétées ou un STA). Les recommandations américaines les plus récentes de 2020 de l'American Society of Hematology [13] indiquent qu'il n'y a pas assez de preuves pour recommander une transfusion prophylactique par rapport à une transfusion curative.

Titre : Place de la transfusion prophylactique parmi les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales, maternelles et périnatales chez les patientes drépanocytaires.

Contribution des auteurs du travail :

Directeur de thèse : Dr Marion Lefebvre

Autres investigateurs : Pr Anoosha Habibi, Dr Édouard Lecarpentier

Méthodologiste : Pr Florence Canoui-Poitrine

Biostatisticien : Mme Emmanuelle Boutin

Sage-femme de recherche : Mme Diane Redel

Statut de l'article :

Non encore formaté pour une revue particulière.

## 1. Introduction

### 1.1. État des connaissances sur la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique dont la fréquence en France est en constante augmentation du fait des mouvements migratoires. La grossesse chez les patientes drépanocytaires est particulièrement à risque. D'une part, elle expose les patientes à une aggravation de leur maladie en raison d'une plus grande fréquence d'évènements aigus comme la CVO et le STA ainsi qu'à une exacerbation de certaines complications chroniques [3]. D'autre part, les complications maternelles et obstétricales sont plus fréquentes chez ces patientes que dans la population générale [4–7]. Ainsi, il a été démontré dans plusieurs séries que les taux de décès maternels [4], de prééclampsie [4], d'éclampsie [6], d'infections [6] et d'évènements thromboemboliques [6] sont plus importants chez les patientes atteintes de SDM. La fréquence des complications fœtales et néonatales comme la MFIU, la prématurité et l'hypotrophie néonatale [4] est également augmentée chez les patientes drépanocytaires.

La sévérité de la maladie initiale, ainsi que les thérapeutiques mises en place pendant la grossesse pourraient modifier le risque de survenue de ces évènements. Parmi ces thérapeutiques, les échanges transfusionnels programmés ont longtemps été un traitement de référence, mais leurs indications se sont vues restreintes en raison des complications qu'ils peuvent entraîner. La complication la plus grave est l'hémolyse post-transfusionnelle retardée (DHTR en anglais). Elle se manifeste deux à 21 jours après une transfusion, par des douleurs associées à une hématurie macroscopique. Elle est définie par une hémolyse avec diminution rapide et disparition de l'hémoglobine A. Cette hémolyse peut être grave, allant de l'absence de rendement transfusionnel à une défaillance multi viscérale et au décès. Le diagnostic d'hémolyse post transfusionnelle est souvent porté par défaut, celle-ci pouvant mimer une CVO sur les plans cliniques et biologiques, et les anticorps n'étant pas toujours retrouvés. Une estimation du risque de DHTR en amont d'une transfusion a été proposée par Narbey et al [9] par le calcul d'un score incluant les antécédents de DHTR, d'allo immunisation et le nombre de culots globulaires reçus par la patiente.

En raison de ces risques, les indications d'inclusion dans un programme d'échange transfusionnel ont été limitées depuis les recommandations françaises de 2015 [12] par rapport aux recommandations de 2009 [11]. Les recommandations les plus récentes de 2020 de l'American Society of Hematology [13] vont également dans ce sens, et la transfusion prophylactique systématique n'est pas recommandée par manque de preuves.

### 1.2. Les controverses et les questions en suspens

Les études portant sur l'intérêt d'un programme d'échange transfusionnel pendant la grossesse chez les patientes drépanocytaires sont nombreuses mais elles ont des résultats contradictoires. Certains auteurs ne retrouvent pas d'influence de la transfusion prophylactique sur les complications maternelles, obstétricales et néonatales et concluent qu'il n'y a pas de bénéfice à inclure les patientes drépanocytaires de façon systématique dans un programme d'échange transfusionnel au vu des complications que cela peut entraîner [14,15]. La seule étude randomisée sur l'échange transfusionnel montre uniquement une diminution des CVO chez les patientes transfusées de façon prophylactique [16]. Plusieurs méta-analyses montrent une réduction de la mortalité maternelle, périnatale et néonatale, de la prématurité ainsi que des CVO, des STA et des embolies pulmonaires [13,17]. Certains auteurs de ces méta-analyses estiment qu'il n'est pas possible de recommander un programme d'échange transfusionnel systématique car dans la plupart de ces études, les complications liées à la transfusion ne sont pas décrites et elles comportent de nombreux biais méthodologiques. Les études sont toutes observationnelles avec de petits effectifs pour la plupart, et elles ne tiennent pas compte de la sévérité initiale de la maladie. En effet, les auteurs de ces études comparent des patientes sans prendre en compte leurs antécédents alors que c'est précisément sur ces points-là que l'on pose ou non l'indication d'un programme d'échange transfusionnel. Les autres thérapeutiques comme l'hydroxyurée ou l'oxygénothérapie n'ont été que très peu étudiées, leur place pour tenter de limiter les complications pendant la grossesse reste encore à évaluer.

### 1.3. Objet du travail

Ce travail a pour but d'évaluer quels sont les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales chez les patientes drépanocytaires, en mettant l'accent sur le rôle des thérapeutiques transfusionnelles mises en place pendant la grossesse, mais également en intégrant la sévérité initiale de la maladie. La survenue des complications aiguës de la drépanocytose en fonction de ces mêmes facteurs a également été étudiée.

La comparaison des patientes bénéficiant ou non d'un programme d'échanges transfusionnels n'était pas statistiquement interprétable en raison de différences importantes dans les caractéristiques des deux groupes. Nous avons donc rendu la population homogène par l'utilisation d'un score de propension, afin de s'affranchir des différents biais en tenant compte de la sévérité initiale de la maladie des patientes. Cela nous a permis d'évaluer la place des échanges transfusionnels programmés dans la survenue des complications obstétricales, et de rechercher si d'autres facteurs intervenaient.

Nous avons également analysé spécifiquement les données des patientes ayant un antécédent de DHTR.



## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Type d'étude

Cette étude rétrospective est par nature « non expérimentale » et témoigne des pratiques médicales en conditions de « vie réelle » avec ce que cela comporte de biais en termes d'évolution des pratiques médicales et d'adaptation de ces dernières à chaque patiente. Si l'objectif général de ce travail est de mettre en évidence des facteurs de risque indépendants associés à la survenue de complications obstétricales et hématologiques au cours des grossesses chez les patientes drépanocytaires majeures, la problématique des échanges transfusionnels en cours de grossesse est en réalité au centre de notre questionnement. Cette interrogation a été suscitée du fait d'une évolution de la politique d'échanges transfusionnels au cours des 15 dernières années dans notre centre, avec 86% (64/74) des patientes échangées en cours de grossesse entre 2004 et 2007 inclus, 66% (55/83) entre 2008 et 2012 inclus et 43% (29/67) entre 2013 et 2017 inclus. Une première approche aurait consisté en une analyse unicentrique avant/après reposant sur l'homogénéité des patientes entre les deux périodes (figure 2). Cependant, même avec cette approche méthodologique, l'estimation de l'effet de la thérapeutique sur l'issue des grossesses, peut faire l'objet de biais. Premièrement, les patientes en programme d'échange peuvent différer systématiquement des patientes non échangées, par leurs caractéristiques et leurs antécédents, ce qui constitue un biais de sélection. Plus encore, l'attribution du traitement, dépend fortement de ces mêmes caractéristiques et antécédents des patientes, ce qui surajoute un biais de causalité, biais susceptible d'être encore accentué par le changement de politique. L'impact de la non randomisation du programme d'échange transfusionnel et des biais de sélection et d'attribution du traitement sur l'estimation de son effet nous a fait opter pour une analyse basée sur un score de propension. Cette approche est réalisée à partir du calcul d'un score qui correspond à la probabilité pour chaque patiente de bénéficier d'un programme d'échange selon un ensemble de caractéristiques. Ce score repose sur la pondération de chaque observation par l'inverse de la probabilité qu'a la patiente de bénéficier du traitement compte tenu de ses valeurs observées pour des facteurs de confusion préalablement identifiés. Dès lors, les patientes ayant le même score sont « échangeables », créant une pseudo-population. Cela permet d'assurer une indépendance d'analyse entre le traitement reçu (l'appartenance au groupe « échange transfusionnel » ou non) et les co-variables de confusion considérées dans le modèle pour l'évaluation de l'impact sur une issue de grossesse. Plusieurs méthodes d'utilisation du score de propension sont envisageables (ajustement, appariement, stratification). Compte tenu de la taille de notre population d'étude, nous avons opté pour la méthode de pondération inverse (IPTW) car elle permet l'inclusion de toutes les patientes. De plus cette méthode ne dépend pas d'échantillonnage aléatoire.

Au sein de la pseudo-population « équilibrée » par la probabilité d'avoir bénéficié d'un programme d'échange transfusionnel ou non, pour évaluer l'association de différents facteurs avec les issues de grossesse (morbi-mortalité, prématurité, prééclampsie), nous avons effectué des régressions logistiques multiniveau (qui prend en compte l'effet patiente) ou des régressions logistiques (lorsqu'il n'y a pas d'effet patiente). Parmi ces facteurs de risque cliniques, biologiques ou thérapeutiques analysés en approche uni puis multivariée, l'appartenance ou non à un programme d'échange est au cœur de nos analyses et de nos conclusions.

Il a semblé en première analyse que les patientes ayant un antécédent de DHTR, qui sont souvent des patientes sévèrement atteintes par la maladie en dehors de la grossesse et pour lesquelles un programme d'échange transfusionnel est contre-indiqué, ne devaient pas être incluses dans le calcul du score de propension. En effet, les issues de grossesse souvent plus sévères chez ces patientes auraient indirectement induit un effet « protecteur » des échanges en cours de grossesse.

## 2.2. Population

Les patientes drépanocytaires suivies et ayant accouché après 22 SA d'un fœtus singleton à la maternité de Créteil ont été recherchées à l'aide de la base de données interne à la maternité, puis tous les dossiers obstétricaux ont été analysés par une même personne (OS). Les dossiers transfusionnels ont été vérifiés par une même personne (AH) sauf pour cinq patientes qui n'étaient pas suivies à l'hôpital Henri Mondor.

Nous avons donc analysé 224 grossesses chez 173 patientes. Parmi ces patientes, 131 (75,7%) ont eu une grossesse, 33 (19,1%) ont eu deux grossesses et 9 (5,2%) ont eu trois grossesses.

Une grossesse correspond à un cas. Les patientes ayant un antécédent de DHTR ont fait l'objet d'une analyse spécifique.

## 2.3. Description des facteurs étudiés et des critères de jugement

Pour chacune des patientes les données suivantes relatives aux antécédents ont été recueillies : date d'accouchement, âge, ethnie, parité, type de syndrome drépanocytaire majeur, taux d'hémoglobine de base, antécédent de STA, données transfusionnelles (nombre de culots globulaires reçus avant la grossesse, notion d'alloimmunisation avant la grossesse, antécédent d'hémolyse retardée), traitement par hydroxyurée avant la grossesse. Les données transfusionnelles en cours de grossesse ont également été recueillies : inclusion dans un programme d'échange transfusionnel, transfusion ponctuelle, nombre de culots globulaires reçus, apparition d'une alloimmunisation, survenue d'une DHTR ; ainsi que la reprise d'un traitement par hydroxyurée en cours de grossesse.

Les données obstétricales suivantes ont été analysées : survenue d'une prééclampsie, d'un HELLP syndrome, d'une éclampsie, d'un HRP, issue de grossesse, terme d'accouchement, voie

d'accouchement, poids de naissance (avec caractérisation du percentile par le calcul du Z-score selon Salomon et al [18], en retenant le diagnostic d'hypotrophie sur un Z score inférieur à - 1,654 soit le 5<sup>ème</sup> percentile), score d'Apgar, pH de naissance, hospitalisation du nouveau-né (néonatalogie ou réanimation néonatale), décès néonatal.

Les données maternelles suivantes ont également été colligées : survenue de CVO, STA, hospitalisation pendant la grossesse, séjour en réanimation, décès.

Le score de risque de DHTR en début de grossesse a été recalculé a posteriori, selon Narbey et al.[9], à partir des antécédents des patientes : l'antécédent de présence d'anticorps importants (6 points), d'anticorps non importants (5 points), de transfusion de moins de 12 culots globulaires (8 points) ainsi que de DHTR (5 points).

Le critère de jugement principal était la survenue d'un critère composite obstétrical, défini par un accouchement prématuré avant 34SA et/ou la survenue d'une prééclampsie et/ou une hypotrophie correspondant à un Z-score inférieur à -1,645 et/ou la survenue d'un HRP et/ou la survenue d'une MFIU et/ou le décès maternel et/ou le décès néonatal puis chacun des éléments de ce critère composite a été analysé individuellement. Les facteurs associés au critère composite obstétrical et à ses composantes ont été recherchés en analyse univariée puis en analyse multivariée. L'absence de corrélations a été vérifiée.

Pour évaluer l'effet du programme d'échange transfusionnel sur les différents critères de jugement, une régression logistique multiniveau (qui prend en compte l'effet patiente) ou une régression logistique (lorsqu'il n'y a pas d'effet patiente) ont été utilisées en appliquant la méthode de pondération inverse de la probabilité d'avoir reçu le traitement/intervention (IPTW). Cette approche est réalisée à partir du score de propension qui correspond à la probabilité de recevoir un traitement/intervention selon un ensemble de caractéristiques du patient et repose sur la pondération de chaque observation par l'inverse de la probabilité du patient de recevoir le traitement/intervention observé compte tenu de ses valeurs observées pour les facteurs de confusion, créant ainsi une pseudo-population dans laquelle l'exposition est indépendante des facteurs de confusion mesurés.

Nous avons par ailleurs analysé séparément les issues obstétricales et néonatales des patientes ayant un antécédent de DHTR, et nous les avons comparées à la population sans antécédent de DHTR.

#### 2.4. Méthodes statistiques utilisées

Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne ( $\pm$  écart-type) ou en médiane [Intervalle interquartile (IQR)] selon leur distribution. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les issues ont été estimées dans les deux groupes sous forme de

pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95% et comparés entre les deux groupes par un test de Chi2.

Les associations ont été estimées par des OR avec leur intervalle de confiance à 95%. Tous les tests étaient bilatéraux, et une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les données manquantes n'ont pas été remplacées. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATA SE15.0 (College Station, TX, USA).

L'analyse statistique a été réalisée par le Professeur Florence Canouï-Poitrine, du département de Santé Publique et de Biostatistiques de l'Hôpital Henri Mondor et par Emmanuelle Boutin, de l'unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Henri Mondor.

## 2.5. Éthique

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique selon les recommandations de la CNIL et du RGPD.

### 3. Résultats

#### 3.1. Population

Durant cette période, nous avons inclus initialement 246 grossesses. Vingt-deux grossesses ont été écartées de la pondération inverse du fait d'un antécédent de DHTR. Nous avons donc analysé 224 grossesses chez 173 patientes (figure 1). Parmi ces patientes, 131 (75,7%) ont eu une grossesse, 33 (19,1%) ont eu deux grossesses et 9 (5,2%) ont eu trois grossesses.

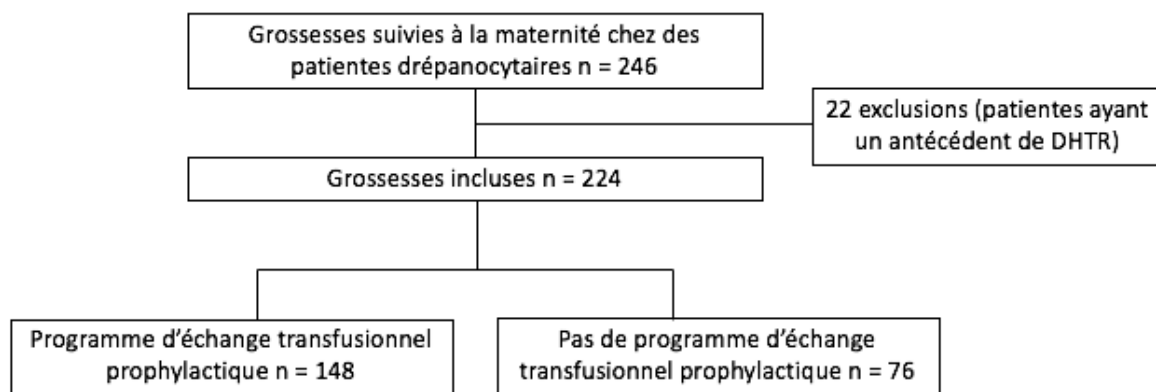
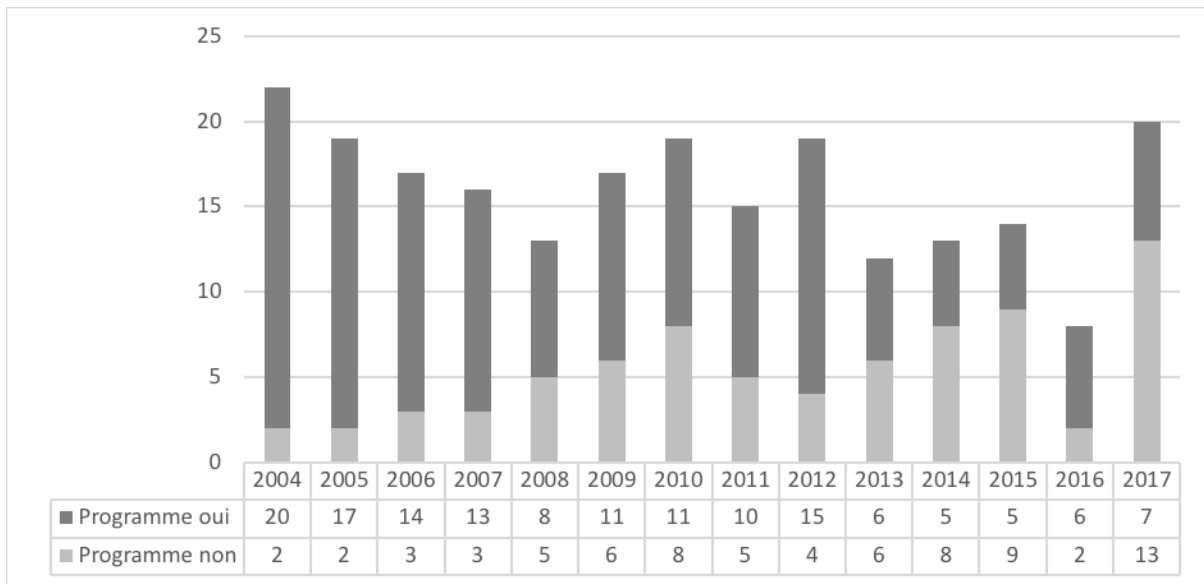


Figure 1. Diagramme de flux

En préalable à l'analyse de nos résultats, il convient de préciser que le taux d'échange transfusionnel dans notre population a évolué avec le temps, et qu'à l'aube des recommandations de 2015 on observait déjà une diminution du nombre de patientes transfusées de manière prophylactique, et ce dès 2013 (figure 2). A partir de 2013, le taux annuel de patientes échangées passait en dessous de 50% (sauf en 2016), et nous avons donc retenu cette date comme facteur influençant l'indication de mise en place d'un programme de transfusion prophylactique.



**Figure 2. Histogramme montrant l'évolution du nombre de patientes incluses dans un programme d'échange transfusionnel au cours du temps**

Nous avons d'abord comparé la survenue des complications entre les patientes bénéficiant d'un programme d'échange transfusionnel ou non. Cependant, nous avons été limités dans cette analyse par le fait que ces deux populations différaient sur plusieurs critères, rendant les deux groupes non comparables. Dans le groupe des patientes incluses dans un programme d'échange transfusionnel, il y avait plus de syndrome drépanocytaire sévère (SS et Sbeta0) ( $p < 0,001$ ), plus de patientes ayant un antécédent de STA ( $p < 0,001$ ) et leur score de risque de DHTR était plus bas ( $p < 0,001$ ) par rapport aux patientes non incluses dans un programme d'échange (tableau 1). Ces caractéristiques étaient des critères qui intervenaient dans le choix d'initier un programme d'échange transfusionnel ou non.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Programme d'échange transfusionnel			p
	Total (n=224)	Non (n=76)	Oui (n=148)	
<b>Année d'accouchement</b>				<0,001
Avant 2013	157 (70,1)	38 (50,0)	119 (80,4)	
Après 2013	67 (29,9)	38 (50,0)	29 (19,6)	
<b>Age (années)</b>	29,9 (± 5,0)	30,5 (± 4,9)	29,6 (± 5,0)	0,21
<b>Ethnie (n=222/74/148)</b>				0,87
Afrique noire	186 (83,8)	61 (82,4)	125 (84,5)	
Antilles	25 (11,3)	9 (12,2)	16 (10,8)	
Autres	11 (4,9)	4 (5,4)	7 (4,7)	
<b>Parité</b>	1 [0-1]	1 [0-2]	1 [0-1]	0,87
<b>Type de SDM</b>				<0,001
SC + Sbeta+	50 (22,3)	28 (36,8)	22 (14,9)	
SS + Sbeta0	174 (77,7)	48 (63,2)	126 (85,1)	
<b>Taux d'hémoglobine de base</b>	9 [8-9,5]	9 [8-9,5]	9 [8-9,5]	0,62
<b>ATCD de STA</b>	83 (37,1)	14 (18,4)	69 (46,6)	<0,001
<b>Nombre de CGR reçus avant la grossesse (n=219/75/144)</b>	21 [7-47]	9 [0-23]	29,5 [14-67]	<0,001
<b>Hydroxyurée avant la grossesse</b>	34 (15,2)	8 (10,5)	26 (17,6)	0,16
<b>Alloimmunisation avant la grossesse</b>	92 (41,8)	27 (36,0)	65 (44,8)	0,21
<b>Score de risque de DHTR (n=220/75/145)</b>	8 [5-8]	8 [6-8]	5 [0-8]	<0,001
Risque bas (score < 8)	103 (46,8)	19 (25,3)	84 (57,9)	<0,001
Risque intermédiaire (score 8 – 14)	116 (52,7)	56 (74,7)	60 (41,4)	
Risque haut (score > 14)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,7)	
<b>Transfusion ponctuelle lors de la grossesse</b>	63 (28,1)	50 (65,8)	13 (8,8)	<0,001
<b>Nombre de CGR reçus lors de la grossesse (n=220/75/145)</b>	28,5 [13-58]	12 [3-27]	40 [22-82]	<0,001
<b>Hydroxyurée lors de la grossesse</b>	3 (1,3)	2 (2,6)	1 (0,7)	0,27

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (+/- écart-type) ou médiane (IQR) pour les variables quantitatives.

### 3.2. Analyse des complications obstétricales, néonatales et maternelles chez les patientes drépanocytaires incluses dans un programme d'échange transfusionnel ou non

Dans un premier temps, nous avons analysé de façon globale les complications obstétricales, néonatales et maternelles chez les patientes drépanocytaires pendant la grossesse (tableau 2).

Nous avons ensuite comparé la survenue de ces complications en fonction de l'inclusion ou non dans un programme d'échange transfusionnel. Concernant les complications obstétricales et néonatales, il y avait plus d'accouchements prématurés dans le groupe de patientes non transfusées de façon prophylactique et le poids de naissance des nouveaux-nés était plus faible, sans différence significative sur l'hypotrophie néonatale entre les deux groupes. En ce qui concerne les complications maternelles, le nombre de patientes ayant eu une CVO et un STA était plus important dans le groupe sans échange transfusionnel. La durée d'hospitalisation totale était également plus longue dans ce groupe. La survenue d'une hémolyse retardée était observée dans les deux groupes, sans différence significative. Les quatre patientes décédées appartenaient au groupe des patientes incluses dans un programme d'échange, là encore sans significativité statistique.

Tableau 2. Complications obstétricales, néonatales et maternelles chez les patientes incluses dans un programme d'échange transfusionnel ou non

	Programme d'échange transfusionnel			p
	Total (n=224)	Non (n=76)	Oui (n=148)	
PE	28 (12,5)	10 (13,2)	18 (12,2)	0,83
HELLP syndrome	2 (0,9)	1 (1,3)	1 (0,7)	1
Éclampsie	2 (0,9)	1 (1,3)	1 (0,7)	1
HRP	3 (1,3)	0 (0)	3 (2,0)	0,55
MFIU	4 (1,8)	1 (1,3)	3 (2,0)	1
Terme d'accouchement (n=215/71/144)*	38 [37-38,4]	38 [36-38,8]	38 [37,2-38,4]	0,61
Prématurité < 37SA (n=215/71/144)*	52 (24,2)	24 (33,8)	28 (19,4)	0,02
Prématurité < 34SA (n=215/71/144)*	22 (10,2)	14 (19,7)	8 (5,6)	0,001
Césarienne (n=215/71/144)*	121 (56,3)	45 (63,4)	76 (52,8)	0,14
Poids de naissance (grammes) (n=215/71/144)*	2800 [2430-3130]	2650 [2340-2960]	2890 [2530-3185]	0,01
Hypotrophie Z-score < -1,645 (n=215/71/144)*	25 (11,6)	10 (14,1)	15 (10,4)	0,43
Apgar < 7 à 5 min (n=215/71/144)*	5 (2,3)	2 (2,8)	3 (2,1)	0,67
pH de naissance (n=194/65/129)*	7,28 [7,23-7,33]	7,29 [7,25-7,35]	7,27 [7,23-7,32]	0,11
Hospitalisation en néonatalogie (n=215/71/144)*	61 (28,4)	22 (31,0)	39 (27,1)	0,55
Hospitalisation en réanimation néonatale (n=215/71/144)*	23 (10,7)	10 (14,1)	13 (9,0)	0,26
Décès néonatal (n=215/71/144)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,3
Critère composite obstétrical**	61 (27,2)	26 (34,2)	35 (23,7)	0,09
CVO***	101 (45,1)	47 (61,8)	54 (36,5)	<0,001
STA***	20 (8,9)	11 (14,5)	9 (6,1)	0,04
Durée d'hospitalisation totale (grossesse + post-partum) (jours) (n=222/75/147)	9 [5-19]	12 [7-21]	9 [5-18]	0,006
Réanimation lors de la grossesse	18 (8,0)	7 (9,2)	11 (7,4)	0,64
Réanimation en post-partum (n=222/75/147)	19 (8,6)	7 (9,3)	12 (8,2)	0,77
Alloimmunisation (n=219/75/144)***	19 (8,7)	6 (8,0)	13 (9,0)	0,80
DHTR***	8 (3,6)	4 (5,3)	4 (2,7)	0,45
Décès maternel***	4 (1,8)	0 (0)	4 (2,7)	0,30

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (+/- écart-type) ou médiane (IQR) pour les variables quantitatives.

\* Analyse des naissances vivantes uniquement par exclusion des MFIU, FCT et IMG (n=215/71/144)

\*\* Prématurité < 34SA et/ou PE et/ou hypotrophie Z-score < -1,645 (équivalent au 5<sup>ème</sup>p) et/ou HRP et/ou MFIU et/ou décès maternel et/ou décès néonatal

\*\*\* Pendant la grossesse et dans le post-partum immédiat



### 3.3. Analyse de la pseudo-population créée à partir du score de propension

Afin de s'affranchir de ce défaut de comparabilité des populations, nous avons choisi de réaliser un score de propension permettant d'analyser une pseudopopulation homogénéisée pour pouvoir juger de l'effet du programme transfusionnel, mais également pour rechercher d'éventuels autres facteurs associés à la survenue des complications obstétricales ou maternelles.

Ce score de propension prenait en compte les facteurs de confusion cités plus haut, à savoir le type de syndrome drépanocytaire majeur, l'antécédent de STA, le score de risque de DHTR et l'année de prise en charge (avant ou après 2013).

Le tableau 3 montre que dans la pseudo-population pondérée par l'IPTW créée à l'aide du score de propension, les deux groupes de patientes étaient comparables sur tous les critères analysés.

**Tableau 3. Caractéristiques de la population avec pondération inverse stabilisée de la probabilité d'avoir reçu le traitement à partir du score de propension**

	Programme d'échange transfusionnel		
	Total (n=220) Somme des poids=226	Non (n=75) Somme des poids=72	Oui (n=145) Somme des poids=154
<b>Année d'accouchement</b>			
Avant 2013	66,9%	69,3%	65,7%
Après 2013	31,1%	30,7%	34,3%
<b>Age (années)</b>	29,9 (±4,8)	30,4 (±4,6)	29,6 (±4,9)
<b>Ethnie</b>			
Afrique noire	82,1%	90,0%	78,6%
Antilles	13,8%	6,4%	17,1%
Autres	4,1%	3,6%	4,3%
<b>Parité</b>	1 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1]
<b>Type de SDM</b>			
SC + Sbeta+	27,7%	26,3%	28,3%
SS + Sbeta0	72,3%	73,7%	71,7%
<b>Taux d'hémoglobine de base</b>	9 [8-9,5]	8,5 [8-9]	9 [8-10]
<b>ATCD de STA</b>	36,4%	39,0%	35,1%
<b>Nombre de CGR reçus avant la grossesse</b>	18 [5-42]	16 [5-31]	20 [5-49]
<b>Hydroxyurée avant la grossesse</b>	14,0%	12,7%	14,6%
<b>Alloimmunisation avant la grossesse</b>	47,8%	46,6%	48,3%
<b>Score de risque de DHTR</b>	8 [5-8]	8 [5-8]	8 [5-8]
Risque bas (score < 8)	46,0%	47,7%	45,2%
Risque intermédiaire (score 8 – 14)	53,2%	52,3%	53,6%
Risque haut (score > 14)	0,8%	0%	1,2%
<b>Transfusion ponctuelle lors de la grossesse</b>	30,8%	81,3%	7,3%

### 3.4. Analyse des facteurs associés au critère composite obstétrical et aux critères qui le composent en analyse univariée et multivariée après l'IPTW

#### 3.4.1. Critère composite de morbidité

Dans un second temps, nous avons identifié les facteurs associés aux complications obstétricales majeures dans cette pseudo-population rendue homogène par le score de propension (tableaux 4 et

5). En analyse univariée et multivariée sur la population ajustée par l’IPTW, les antécédents des patientes, notamment l’antécédent de STA, n’étaient pas associés à la survenue du critère composite obstétrical. Parmi les traitements, le programme d’échange transfusionnel était un facteur protecteur de la survenue du critère composite obstétrical en univarié et en multivarié. La transfusion ponctuelle était statistiquement liée à la survenue du critère composite obstétrical en analyse univariée uniquement, la trop forte corrélation à l’inclusion dans un programme d’échange transfusionnel ne permettant pas d’analyser cette donnée en multivarié. La survenue d’une complication maternelle comme la CVO, le STA et le DHTR n’était statistiquement pas associée à la survenue du critère composite obstétrical. La reprise d’un traitement par hydroxyurée pendant la grossesse ne modifiait pas le risque de survenue de ce même critère.

Tableau 4. Facteurs associés au critère composite obstétrical\* en analyse univariée après IPTW

	Critère composite obstétrical*				p
	Total (n=220)	Non (n=159) 72,3%	Oui (n=61) 27,7%	OR brut [IC95%]	
<b>Année de grossesse</b>					0,78
Avant 2013	66,9%	66,0%	69,0%	1 (ref)	
Après 2013	33,1%	34,0%	31,4%	1,18 [0,35-3,96]	
<b>Age (années)</b>	29,9 (±4,8)	29,9 (±4,4)	29,9 (±5,8)	1,03 [0,92-1,16]	0,59
<b>Ethnie (n=218)</b>					0,25
Afrique noire	82,1%	77,9%	92,7%	1 (ref)	
Antilles	13,8%	17,9%	3,6%	0,15 [0,02-1,39]	
Autres	4,1%	4,2%	3,7%	0,78 [0,05-11,73]	
<b>Type de SDM</b>					0,52
Non sévère = SC + Sbeta+	27,7%	29,7%	22,7%	1 (ref)	
Sévère = SS + Sbeta0	72,3%	70,3%	77,3%	1,60 [0,38-6,81]	
<b>Gestité</b>	3 [2-4]	2 [2-4]	3 [2-4]	1,12 [0,83-1,51]	0,45
<b>Parité</b>	1[0-1]	1 [0-1]	1 [0-2]	1,25 [0,76-2,06]	0,38
<b>ATCD de césarienne</b>	29,9%	26,2%	38,8%	1,20 [0,36-4,02]	0,77
<b>Hb de base</b>	9 [8-9,5]	9 [8-10]	8,5 [8-9]	0,62 [0,33-1,17]	0,14
<b>ATCD de STA</b>	36,4%	29,8%	52,3%	2,40 [0,74-7,72]	0,14
<b>Nombre de CGR reçus avant la grossesse (n=219)</b>	18 [5-42]	18 [2-38]	17 [10-45]	1,00 [0,99-1,00]	0,71
<b>Alloimmunisation avant la grossesse</b>	47,8%	47,8%	47,8%	1,20 [0,35-4,12]	0,77
<b>Score de risque de DHTR</b>	8 [5-8]	8 [5-8]	6 [5-8]	1,02 [0,89-1,17]	0,76
Bas risque (score < 8)	46,0%	43,4%	52,3%	1 (ref)	0,88
Risque intermédiaire (score 8 – 14)	53,2%	56,6%	44,9%	0,92 [0,31-2,74]	
Haut risque (score > 14)	0,8%	0,0%	2,8%	-	
<b>Hydroxyurée avant la grossesse</b>	14,0%	12,5%	17,6%	1,69 [0,36-7,96]	0,51
<b>Programme d’échange transfusionnel</b>	68,3%	74,7%	52,6%	0,30 [0,09-1,02]	0,05
<b>Transfusion ponctuelle</b>	30,8%	24,2%	46,6%	4,14 [1,14-14,96]	0,03
<b>Nombre de CGR reçus lors de la grossesse (n=219)</b>	8 [4-13]	8 [5-13]	6 [2-12]	0,98 [0,91-1,06]	0,67
<b>Nombre de CGR total reçus</b>	25 [12-48]	26 [8-48]	24 [17-52]	1,00 [0,99-1,00]	0,68
<b>Hydroxyurée lors de la grossesse</b>	1,0%	0,8%	1,4%	0,84 [0,01-87,1]	0,94
<b>CVO</b>	45,2%	40,8%	55,7%	1,41 [0,47-4,20]	0,54
<b>STA</b>	36,4%	29,8%	52,3%	2,40 [0,74-7,72]	0,14
<b>Infections</b>	19,3%	18,5%	21,1%	1,52 [0,41-5,64]	0,53
<b>DHTR</b>	8,0%	6,4%	12,0%	1,66 [0,13-21,54]	0,08

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (+/- écart-type) ou médiane (IQR) pour les variables quantitatives.

\* Prématurité < 34SA et/ou PE et/ou hypotrophie Z-score < -1,645 (équivalent au 5<sup>ème</sup>p) et/ou HRP et/ou MFIU et/ou décès maternel et/ou décès néonatal

Tableau 5. Facteurs associés au critère composite obstétrical\* en analyse multivariée après IPTW

	OR ajusté [IC95%]	p
ATCD STA	2,61 [0,78-8,66]	0,12
Programme d'échange transfusionnel	0,28 [0,08-0,97]	0,04
STA	5,08 [0,84-30,79]	0,08

\* Prématurité < 34SA et/ou PE et/ou hypotrophie Z-score < -1,645 (équivalent au 5<sup>ème</sup>p) et/ou HRP et/ou MFIU et/ou décès maternel et/ou décès néonatal

### 3.4.2. Accouchements prématurés avant 34SA

Tableau 6. Facteurs associés à l'accouchement prématuré avant 34SA en analyse univariée après IPTW

	Accouchement prématuré avant 34SA			OR brut [IC95%]	p
	Total (n=211)	Non(n=189) 89,6%	Oui(n=22) 10,4%		
<b>Année de grossesse</b>					0,71
Avant 2013	66,2%	65,8%	69,2%	1 (ref)	
Après 2013	33,8%	34,2%	30,8%	0,85 [0,37-1,96]	
<b>Age (années)</b>	29,9 (±4,6)	29,9 (±4,7)	30,0 (±4,4)	1,04 [0,88-1,24]	0,65
<b>Ethnie (n=218)</b>					0,64
Afrique noire	81,6%	79,7%	94,3%	1 (ref)	
Antilles	14,2%	16,0%	2,5%	0,16 [0,003-7,09]	
Autres	4,2%	4,3%	3,2%	0,81 [0,02-35,34]	
<b>Type de SDM</b>					0,82
Non sévère = SC + Sbeta+	28,0%	28,3%	26,2%	1 (ref)	
Sévère = SS + Sbeta0	72,0%	71,7%	73,8%	1,27 [0,16-10,24]	
<b>Gestité</b>	2 [2-4]	2 [2-4]	3 [3-5]	1,20 [0,82-1,73]	0,32
<b>Parité</b>	1 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-2]	1,19 [0,86-1,65]	0,30
<b>ATCD de césarienne</b>	30,4%	25,9%	58,5%	4,02 [1,82-8,92]	0,001
<b>Hb de base</b>	9 [8-9,5]	9 [8-10]	8,5 [8-9]	0,41 [0,16-1,06]	0,07
<b>ATCD de STA</b>	36,8%	31,7%	68,9%	4,88 [0,98-1,01]	0,41
<b>Nombre de CGR reçus avant la grossesse (n=219)</b>	17 [4-39]	18 [2-38]	17 [11-44]	0,99 [0,98-1,01]	0,41
<b>Alloimmunisation avant la grossesse</b>	47,6%	46,4%	55,3%	2,65 [0,46-15,14]	0,27
<b>Score de risque de DHTR</b>	8 [5-8]	8 [5-8]	5 [0-8]	0,93 [0,85-1,02]	0,12
Bas risque (score < 8)	46,7%	43,1%	69,1%	1 (ref)	0,004
Risque intermédiaire (score 8 – 14)	52,5%	56,9%	24,6%	0,27 [0,11-0,66]	
Haut risque (score > 14)	0,8%	0%	6,3%	-	
<b>Hydroxyurée avant la grossesse</b>	14,0%	13,5%	17,6%	1,90 [0,23-15,94]	0,56
<b>Programme d'échange transfusionnel</b>	68,9%	75,3%	28,4%	0,08 [0,02-0,36]	0,001
<b>Transfusion ponctuelle</b>	30,5%	25,1%	64,3%	7,07 [1,58-31,58]	0,01
<b>Nombre de CGR reçus lors de la grossesse (n=219)</b>	8 [4-13]	8 [5-13]	4 [2-6]	0,84 [0,73-0,97]	0,02
<b>Nombre de CGR total reçus</b>	25 [12-48]	25 [10-48]	21 [15-52]	0,99 [0,97-1,01]	0,35
<b>Hydroxyurée lors de la grossesse</b>	1,0%	0,6%	3,1%	32,41 [0,06-16243,42]	0,27
<b>CVO</b>	46,1%	41,9%	72,5%	3,64 [0,81-16,47]	0,09
<b>STA</b>	8,1%	6,1%	21,2%	27,97 [1,59-493,20]	0,02
<b>Infections</b>	19,0%	19,0%	19,2%	1,01 [0,38-2,70]	0,98
<b>DHTR</b>	8,3%	5,4%	26,5%	14,54 [0,74-287,43]	0,08

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (+/- écart-type) ou médiane (IQR) pour les variables quantitatives.

Nous avons analysé indépendamment les différentes composantes du critère composite obstétrical. Parmi les antécédents des patientes, celui de césarienne et de STA étaient statistiquement associés à la survenue d'un accouchement prématuré avant 34 SA en analyse univariée. Concernant les traitements, le programme d'échange transfusionnel protégeait de l'accouchement prématuré avant

34 SA en analyse uni et multivariée alors que la transfusion ponctuelle était associée à cet événement comme facteur aggravant en analyse univariée uniquement. Le fait de recevoir une transfusion ponctuelle n'a pu être analysé en multivarié en raison d'une corrélation trop forte avec le fait de bénéficier d'un programme d'échange transfusionnel. Le traitement par hydroxyurée n'était statistiquement pas corrélé à l'accouchement prématuré avant 34SA. Le STA en cours de grossesse était un facteur favorisant la prématurité avant 34SA en analyse univariée (tableaux 6 et 7).

**Tableau 7. Facteurs associés à l'accouchement prématuré avant 34SA en analyse multivariée après IPTW**

	OR ajusté [IC95%]	p
ATCD STA	9,08 [1,42-57,92]	0,02
Programme d'échange transfusionnel	0,05 [0,81-16,47]	0,001

Dans cette population de patientes ayant accouché avant 34SA, moins de la moitié des fœtus ont eu une maturation pulmonaire par corticoïdes. Quasiment la totalité des patientes a accouché par césarienne dont un quart sur indication maternelle et les autres sur indication fœtale (tableau 8).

**Tableau 8. Caractéristiques obstétricales des nouveau-nés prématurés avant 34SA**

Nouveaux-nés prématurés < 34 SA	N=22 (%)
<b>Maturation pulmonaire fœtale</b>	10 (45,4)
<b>Césarienne</b>	20 (90,9)
<b>Césarienne sur indication maternelle</b>	5 (25)
CVO + STA	3 (60)
PE sévère	2 (40)
<b>Césarienne sur indication obstétricale/fœtale</b>	15 (75)
HRP	3 (20)
ARCF	5 (33,3)
ARCF dans un contexte de RCIU avec anomalies du doppler ombilical	7 (46,7)
<b>Hospitalisation en néonatalogie</b>	21 (95,5)
<b>Hospitalisation en réanimation</b>	17 (77,3)

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives.

### 3.4.3. Prééclampsie et autres éléments du critère de jugement obstétrical

En analyse uni et multivariée sur la population ajustée par l'IPTW, on retrouvait une association significative entre la survenue d'une prééclampsie et la prise d'hydroxyurée avant la grossesse, un taux d'hémoglobine de base plus faible et la survenue d'un STA en cours de grossesse. Néanmoins, le programme d'échange transfusionnel n'avait pas d'effet sur la survenue d'une prééclampsie. Là encore en analyse univariée, le recours à la transfusion ponctuelle était statistiquement associé à la survenue d'une prééclampsie.

Tableau 9. Facteurs associés à la prééclampsie en analyse univariée après IPTW

	Total (n=220)	Non (n=192) 87,3%	Prééclampsie Oui (n=28) 12,7%	OR brut [IC95%]	p
<b>Année de grossesse</b>					0,66
Avant 2013	66,9%	67,4%	63,4%	1 (ref)	
Après 2013	33,1%	32,6%	36,6%	1,20 [0,54-2,63]	
<b>Age (années)</b>	29,9 (±4,8)	30,0 (±4,6)	29,0 (±6,3)	0,95 [0,89-1,04]	0,30
<b>Ethnie (n=218)</b>					0,92
Afrique noire	82,1%	80,2%	94,9%	1 (ref)	
Antilles	13,8%	15,9%	0%	-	
Autres	4,1%	3,9%	5,1%	1,09 [0,18-6,62]	
<b>Type de SDM</b>					0,82
Non sévère = SC + Sbeta+	27,7%	27,4%	29,7%	1 (ref)	
Sévère = SS + Sbeta0	72,3%	72,6%	70,3%	0,89 [0,39-2,05]	
<b>Gestité</b>	3 [2-4]	2 [2-4]	3 [2-4]	1,27 [1,10-1,47]	0,001
<b>Parité</b>	1 [0-1]	1 [0-1]	1 [0-1]	0,91 [0,62-1,33]	0,63
<b>ATCD de césarienne</b>	29,9%	29,9%	29,5%	0,98 [0,43-2,25]	0,96
<b>Hb de base</b>	9 [8-9,5]	9 [8-10]	8 [8-9]	0,49 [0,30-0,78]	0,002
<b>ATCD de STA</b>	36,4%	33,1%	56,8%	2,66 [1,23-5,73]	0,01
<b>Nombre de CGR reçus avant la grossesse (n=219)</b>	18 [5-42]	17 [2-34]	39 [10-53]	1,00 [1,00-1,00]	0,72
<b>Alloimmunisation avant la grossesse</b>	47,8%	46,2%	58,1%	1,61 [0,75-3,47]	0,22
<b>Score de risque de DHTR</b>	8 [5-8]	8 [5-8]	6 [0-8]	0,94 [0,86-1,02]	0,14
Bas risque (score < 8)	46,0%	45,1%	51,5%	1 (ref)	0,33
Risque intermédiaire (score 8 – 14)	53,2%	54,9%	42,4%	0,68 [0,31-1,48]	
Haut risque (score > 14)	0,8%	0%	6,1%	-	
<b>Hydroxyurée avant la grossesse</b>	14,0%	11,6%	28,6%	3,04 [1,25-7,42]	0,01
<b>Programme d'échange transfusionnel</b>	68,3%	69,9%	58,3%	0,60 [0,28-1,31]	0,20
<b>Transfusion ponctuelle</b>	30,8%	28,0%	48,1%	2,38 [1,10-5,14]	0,03
<b>Nombre de CGR reçus lors de la grossesse (n=219)</b>	8 [4-13]	8 [4-12]	9 [4-13]	1,01 [0,96-1,06]	0,75
<b>Nombre de CGR total reçus</b>	25 [12-48]	24 [10-47]	48 [18-57]	1,00 [1,00-1,00]	0,71
<b>Hydroxyurée lors de la grossesse</b>	1,0%	1,1%	0%	-	-
<b>CVO</b>	45,2%	42,3%	63,2%	2,34 [1,07-5,12]	0,03
<b>STA</b>	8,2%	6,0%	21,9%	4,40 [1,56-12,37]	0,005
<b>Infections</b>	19,3%	19,6%	17,5%	0,87 [0,32-2,35]	0,87
<b>DHTR</b>	8,0%	9,3%	0%	-	-

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (+/- écart-type) ou médiane (IQR) pour les variables quantitatives.

Tableau 10. Facteurs associés à la pré-éclampsie en analyse multivariée après IPTW

	OR ajusté [IC95%]	p
<b>Programme d'échange transfusionnel</b>	0,85 [0,35-2,05]	0,72
<b>Hydroxyurée avant la grossesse</b>	3,64 [1,33-9,92]	0,01
<b>Hb de base (g/dL)</b>	0,56 [0,33-0,93]	0,03
<b>STA</b>	4,95 [1,57-15,63]	0,006
<b>Gestité</b>	1,33 [1,12-1,56]	0,001

L'analyse individuelle des autres éléments du critère obstétrical ne montrait pas d'effet significatif du programme d'échange transfusionnel, notamment sur l'hypotrophie néonatale ou la nécessité d'une hospitalisation en réanimation.

### 3.5. Analyse des décès maternels

Durant la période de notre étude, il y a eu quatre décès maternels (1,8%), dont trois en post-partum et un pendant la grossesse. Les différentes causes de décès en post-partum étaient une DHTR, une hémorragie cérébrale sous anticoagulation initiée pour une thrombose de la veine ovarienne et une embolie amiotique en cours de césarienne. Le décès en cours de grossesse a eu lieu sur un arrêt cardio-respiratoire à la suite d'une rupture spontanée des membranes en cours de déclenchement donc probablement en lien avec une embolie amiotique. Ils sont détaillés dans le tableau 11.

**Tableau 11. Description des décès maternels**

Caractéristiques	Antécédents	Transfusion pendant la grossesse	Complications pendant la grossesse	Issue de grossesse
30 ans Afrique Noire Type SDM : <b>SS</b> Hb base 8 g/dL	G2P1 : 1 AVB <b>STA oui</b> Pas de DHTR, pas d'alloimmunisation	<b>Programme d'échange oui</b> Curative non	<b>CVO à 31SA</b>	Césarienne à 32SA+1j pour ARCF <b>Décès au deuxième jour du post partum du à une DHTR</b>
31 ans Afrique Noire Type SDM : <b>SC</b> Hb base 10g/dL	G3P0 Pas de STA Pas de DHTR, pas d'alloimmunisation	<b>Programme d'échange oui</b> Curative non	Non	Déclenchement puis césarienne pour stagnation de la dilatation à 38SA <b>Décès au 26<sup>ème</sup> jour du post partum du à une hémorragie cérébrale sous anticoagulation pour une thrombose de la veine ovarienne</b>
36 ans Antilles Type SDM : <b>SS</b> Hb base 9g/dL	G2P1 : 1 AVB Pas de STA Pas de DHTR <b>Alloimmunisation : oui (HI-AUTO)</b>	<b>Programme d'échange oui</b> Curative non	Infection urinaire	Césarienne programmée pour utérus cicatriciel et rupture spontanée des membranes avec conditions locales non favorables à 38SA <b>Décès sur embolie amiotique</b>
44 ans Afrique Noire Type SDM : <b>SS</b> Hb base 9,5g/dL	G7P3 : 3 AVB Pas de STA Pas de DHTR, pas d'alloimmunisation	<b>Programme d'échange oui</b> Curative non	Non	Maturation cervicale à 38SA dans le contexte de drépanocytose <b>Décès sur arrêt cardio-respiration post rupture spontanée des membranes (embolie amiotique)</b>

### 3.6. Analyse des complications chez les patientes ayant un antécédent de DHTR

Pour finir, nous avons analysé séparément les 22 patientes ayant un antécédent de DHTR.

Dans ce sous-groupe de patientes, sept patientes (31,8%) ont eu une transfusion curative. Pour quatre d'entre elles, cette transfusion s'est compliquée d'une DHTR.

En comparaison aux patientes sans antécédent de DHTR, il y avait plus de complications obstétricales, en particulier le taux d'accouchements prématurés avant 34SA (30%) et de décès néonataux (10%). Un des deux décès néonataux était dû à une complication mécanique obstétricale sur une rétention de tête dernière suite à un accouchement par le siège à 33SA. Le second était lié à une encéphalopathie anoxique suite à une césarienne pour ARCF dans un contexte de CVO non contrôlée et d'infection maternelle.

Concernant les complications maternelles, les patientes ayant un antécédent de DHTR faisaient plus de STA, plus de DHTR et étaient plus souvent hospitalisées en réanimation (tableau 12).

Tableau 12. Complications chez les patientes ayant un antécédent de DHTR

	Antécédent de DHTR			p
	Total (n=246)	Non (n=224)	Oui (n=22)	
PE	31 (12,6)	28 (12,5)	3 (13,6)	0,75
HRP	3 (1,2)	3 (1,3)	0 (0)	1
MFIU	5 (2,0)	4 (1,8)	1 (4,6)	0,38
Prématurité < 37SA (n=235/20/215)*	65 (27,7)	52 (24,2)	13 (65,0)	< 0,001
Prématurité < 34SA (n=235/20/215)*	28 (11,4)	22 (10,2)	6 (30)	0,02
Hypotrophie Z-score < -1,645 (n=235/20/215)*	28 (11,9)	25 (11,6)	3 (15)	0,72
Décès néonatal (n=235/20/215)*	2 (0,9)	0 (0)	2 (10)	0,007
Critère composite obstétrical **	72 (29,3)	61 (27,2)	11 (50)	0,03
STA***	28 (11,4)	20 (8,9)	8 (36,4)	0,001
Réanimation lors de la grossesse	23 (9,4)	18 (8,0)	5 (22,7)	0,04
Réanimation en post-partum (n=243/222/21)	28 (11,5)	19 (8,6)	9 (42,9)	< 0,001
DHTR***	12 (4,9)	8 (3,6)	4 (18,2)	0,02
Décès maternel***	5 (2,0)	4 (1,8)	1 (4,6)	0,38

Les données sont décrites en effectifs (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (+/- écart-type) ou médiane (IQR) pour les variables quantitatives.

\* Analyse des naissances vivantes uniquement par exclusion des MFIU, FCT et IMG (n=215/71/144)

\*\* Prématurité < 34SA et/ou PE et/ou hypotrophie Z-score < -1,645 (équivalent au 5<sup>ème</sup>p) et/ou HRP et/ou MFIU et/ou décès maternel et/ou décès néonatal

\*\*\* Pendant la grossesse et dans le post-partum immédiat

## 4. Discussion

### 4.1. Résultats principaux

Nous avons pu mettre en évidence plusieurs facteurs associés aux complications obstétricales sévères chez les patientes drépanocytaires, dans une population rendue homogène par le score de propension.

#### 4.1.1. Homogénéisation de la population

Le calcul du score de propension comprend les facteurs de confusion suivants : la période d'accouchement, le type de syndrome drépanocytaire majeur, l'antécédent de STA et le score de risque de DHTR.

Le score de risque de DHTR [9] repose sur des critères transfusionnels : l'antécédent de DHTR, d'allo immunisation et le nombre de culots globulaires reçus par la patiente. Il est complémentaire sans recouper les autres co-variables de confusion pour le score de propension. Le calcul de ce score a été réalisé a posteriori pour permettre une analyse plus fine de notre population, il n'avait pas été pris en compte tel que en prospectif. Son utilisation paraissait intéressante dans ce but, les différents éléments de ce score ayant été pris en compte individuellement de manière moins formelle lors de l'instauration du suivi de grossesse des patientes. Il représentait ici un moyen objectif et reproductible d'évaluer la possibilité pour les patientes de bénéficier d'échanges prophylactiques. L'utilisation de ce score, et plus encore a posteriori a cependant ses limites, celui-ci étant décrit dans la plupart des cas en dehors d'un contexte de grossesse.

#### 4.1.2. Influence du programme d'échange transfusionnel

##### 4.1.2.1. Sur l'accouchement prématuré avant 34SA

La mise en place d'un programme d'échange transfusionnel est associée à un meilleur pronostic obstétrical avec notamment une diminution des accouchements prématurés avant 34SA. Chez les nouveaux-nés prématurés, les complications néonatales sont dominées par les atteintes pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire par maladie des membranes hyalines) et les hémorragies intraventriculaires. Les corticostéroïdes administrés en anténatal sont efficaces dans la prévention de ces complications [19]. Chez la patiente drépanocytaire, ce traitement peut déclencher des phénomènes vaso occlusifs graves, et doit être évité au maximum [20]. En cas de nécessité absolue d'utilisation des corticoïdes un échange transfusionnel préalable doit être discuté pour éviter ces complications. L'accouchement prématuré avant 34SA chez les patientes drépanocytaires semble être donc plus lourd de conséquence devant la difficulté à réaliser ce traitement préventif. Dans



notre série, moins de la moitié des patientes ayant accouché avant 34 SA ont pu recevoir ce traitement.

Les accouchements prématurés avant 34SA sont fréquents (10,2%), avec des nouveaux-nés fragiles (31,8% d'hypotrophes) dans une population de patientes chez qui la corticothérapie anténatale est risquée. En comparaison, le taux de prématurité avant 34SA dans la maternité de niveau III du CHI Créteil est de 5% environ.

La mise en place d'un programme d'échange transfusionnel pour prévenir cette complication semble donc intéressante chez ces patientes pour réduire les complications obstétricales.

#### 4.1.2.2. Sur la prééclampsie

Le programme d'échange transfusionnel n'a pas d'effet sur la survenue d'une prééclampsie en cours de grossesse chez les patientes drépanocytaires. Dans les recommandations françaises les plus récentes de 2015 [12], la transfusion systématique est indiquée en cas d'antécédents obstétricaux sévères comme la prééclampsie, probablement dans le but de prévenir sa récurrence. Cependant nous ne pouvons pas remettre en cause cette indication car il faudrait analyser spécifiquement si le programme d'échange transfusionnel est corrélé à la survenue d'une prééclampsie dans cette sous-population ayant un antécédent de prééclampsie. Nous avons uniquement analysé la survenue d'une prééclampsie en cours de grossesse chez toutes les patientes. De plus, il faudrait évaluer les autres antécédents obstétricaux vasculaires sévères comme le RCIU et la MFIU.

#### 4.1.3. Influence de l'hydroxyurée

Dans notre série, le traitement par hydroxyurée pendant la grossesse ne semble pas avoir d'influence sur les complications obstétricales, mais le nombre de patientes concernées est très faible. En dehors de la grossesse, son efficacité a été démontrée pour réduire les complications maternelles comme la CVO et le STA [3]. Une des indications des recommandations françaises de 2015 [12] d'inclusion dans un programme d'échange transfusionnel est le relais d'un traitement de fond par hydroxyurée. Il est parfois proposé de continuer l'hydroxyurée pendant la grossesse chez des patientes intransfusables, en suspendant le traitement au premier trimestre avec une reprise au début du deuxième trimestre. En effet, l'hydroxyurée a un effet tératogène connu chez l'animal [21], et sa foetotoxicité est encore mal connue. En cas d'exposition au premier trimestre, une surveillance échographique morphologique de référence doit être mise en place. Les enfants exposés in utero devraient également bénéficier d'un suivi spécifique, notamment hématologique [12]. Ainsi, l'utilisation de l'hydroxyurée pendant la grossesse se fait à l'heure actuelle au cas par cas et devrait être réservée aux patientes ayant une contre indication transfusionnelle formelle. L'évaluation de son efficacité et de son innocuité doit encore faire l'objet de travaux.

#### 4.1.4. Influence de la transfusion ponctuelle

La transfusion ponctuelle est statistiquement associée à un moins bon pronostic obstétrical en analyse univariée. Cet item n'a pas fait l'objet d'une analyse multi variée dans notre série en raison d'une trop importante corrélation statistique avec le fait de recevoir des échanges transfusionnels. Ce résultat s'explique par le fait que le recours à une transfusion ponctuelle en cours de grossesse intervient dans le cadre du traitement d'une complication aiguë (CVO ou STA) et que l'absence de contrôle de celle-ci peut déboucher sur une décision de terminaison de la grossesse. La transfusion ponctuelle semble donc moins efficace à améliorer le pronostic obstétrical que la transfusion prophylactique.

De plus, Narbey et al [9] montrent dans leur étude que les patients recevant des transfusions ponctuelles développent plus de DHTR que les patients inclus dans un programme d'échange. En effet, ils trouvent une incidence de 4,2% de DHTR dans le groupe des patients transfusés de façon ponctuelle et aucun cas de DHTR dans le groupe de patients inclus dans un programme d'échange transfusionnel. Dans ce travail, les programmes d'échanges transfusionnels mis en place pendant la grossesse sont assimilés à des transfusions ponctuelles car ce sont des programmes réalisés sur des courtes périodes. Il peut s'agir des premières indications transfusionnelles chez ces patientes. Nous retrouvons effectivement dans notre série quatre cas d'hémolyse post transfusionnelle à la suite d'un échange programmé. La survenue d'une DHTR fait interrompre le programme d'échange.

#### 4.1.5. Influence des autres thérapeutiques

Nous n'avons pas pu analyser l'effet de l'oxygénothérapie sur les complications obstétricales car nous n'avons pas pu recueillir les données nécessaires bien que ce traitement semble intéressant car il est dénué de complications.

En 2018, Ribeil et al [36] comparent une période d'indications larges d'inclusion dans un programme d'échange transfusionnel à une deuxième période où les indications sont plus restreintes et un traitement par oxygène est ajouté de façon systématique chez 191 patientes drépanocytaires. L'oxygénothérapie à domicile est ajoutée de façon systématique, à 2 – 3L/min, par voie nasale, pendant la nuit et les périodes de repos diurnes. Ils ne retrouvent pas de différence significative sur le taux de complications entre les deux groupes. Les auteurs suggèrent qu'un programme d'échange transfusionnel pourrait être remplacé par un traitement par oxygène systématique comportant moins de complications. Cependant, cette étude comporte deux limites, c'est une étude rétrospective et deux changements thérapeutiques ont été initiés en même temps (une transfusion prophylactique sur des critères restreints et l'oxygénothérapie prophylactique systématique). Un essai randomisé est actuellement en cours pour évaluer l'effet de la mise en place d'une oxygénothérapie pendant la grossesse.

#### 4.1.6. Concernant les patientes ayant un antécédent de DHTR

Les patientes ayant un antécédent de DHTR semblent avoir un moins bon pronostic obstétrical avec une incidence plus importante dans ce sous-groupe du critère composite obstétrical et notamment de l'accouchement prématuré avant 34SA (30%), qui est multiplié par six par rapport au taux d'accouchement prématuré avant 34SA dans la population générale dans la maternité du CHI de Créteil.

Par ailleurs, c'est parmi ces patientes qu'on retrouve les deux décès néonataux dans notre série. Si l'un d'entre eux est une complication obstétricale sans rapport avec la drépanocytose, le second semble être lié à une complication non contrôlée de la drépanocytose.

Lorsque ces patientes sont transfusées, le risque de récurrence de DHTR est majeur, quatre des sept patientes transfusées ont de nouveau développé une hémolyse retardée.

La grande difficulté de recourir à la transfusion chez ces patientes rend la prise en charge obstétricale très complexe avec des risques maternels et néonataux qui semblent plus importants.

Nos propos doivent être pondérés par le faible effectif de patientes dans ce groupe.

#### 4.2. Validité interne

Notre étude comporte plusieurs biais. Le principal est le biais de recueil des données. En effet, nous avons recueilli les données obstétricales sur des dossiers papiers qui étaient parfois incomplets. Pour remédier à toute subjectivité, le recueil a été fait par une seule personne. En ce qui concerne le recueil des données hématologiques, il a été fait par le biais de l'EFS et vérifié par une seule personne, avec des données manquantes pour cinq patientes.

Le biais de sélection en fonction de l'inclusion dans un programme d'échange transfusionnel ou non a été lissé par le score de propension.

De plus, afin de s'affranchir des biais de confusion, nous avons réalisé une analyse multivariée.

Le dernier biais que l'on peut souligner est le biais de traitement, en effet certaines patientes ont eu d'autres traitements. Le traitement par hydroxyurée a été pris en compte dans notre analyse mais nous n'avons pas pu étudier l'oxygénothérapie car les données étaient insuffisantes dans les dossiers des patientes.

#### 4.3. Liens avec les connaissances antérieures

##### 4.3.1. Données de la littérature sur les complications

Nos résultats concernant les complications obstétricales, néonatales et maternelles sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature (tableau 12). L'accouchement prématuré regroupe toutes les naissances avant 37 SA mais les auteurs ne détaillent que très rarement la

prématurité avant 34 SA ou 32 SA. L'hypotrophie n'est pas analysée car elle est définie d'une façon hétérogène dans la littérature, soit par un poids inférieur à 2500g soit par un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Dans notre étude, les taux de décès néonataux, maternels ainsi que le taux de STA sont bas par rapport aux données de la littérature.

**Tableau 12. Comparaison des complications chez les patientes drépanocytaires pendant la grossesse avec les données de la littérature**

	<b>Notre étude</b>	<b>Littérature</b>
<b>PE</b>	12,5%	6,7% [22] à 16% [23]
<b>Éclampsie</b>	0,9%	0% [22] à 13% [24]
<b>MFIU</b>	1,8%	0% [25] à 25,7% [26]
<b>Accouchement prématuré &lt; 37SA</b>	24,2%	4,1% [25] à 50,4% [27]
<b>Césarienne</b>	56,3%	16,1% [28] à 60,9% [7]
<b>Poids de naissance</b>	2800 grammes	2420 grammes [22] à 2976 grammes [29]
<b>Apgar &lt; 7 à 5min</b>	2,3%	0% [29] à 34,5% [26]
<b>Décès néonatal</b>	0%	0% [7] à 18,7% [22]
<b>CVO</b>	45,1%	11,1% [30] à 55,8% [31]
<b>STA</b>	8,9%	7% [32] à 20% [23]
<b>Hospitalisation pendant la grossesse</b>	62,5%	16,7% [30] 64,8% [7]
<b>Durée d'hospitalisation totale</b>	9 jours	7,9 jours [33] à 12 jours [34]
<b>Décès maternel</b>	1,8%	0% [7] à 11,4% [26]

#### 4.3.2. Données de la littérature sur la transfusion prophylactique (tableau 13)

La question de l'intérêt d'un programme d'échange transfusionnel prophylactique chez les patientes drépanocytaires pendant la grossesse se pose depuis longtemps. Il a été proposé pour la première fois par Ricks en 1965 [35] mais le risque infectieux était à cette époque trop important pour généraliser cette pratique.

Un essai randomisé sur la transfusion prophylactique chez les patientes drépanocytaires enceintes a été réalisé en 1988 par Koshy et al. [16]. Ils ont inclus uniquement des patientes SS. Celles transfusées de façon prophylactique étaient transfusées dès l'inclusion dans l'étude, avant 28 SA, de façon hebdomadaire avec pour objectif une Hb autour de 10 – 11g/dL et une HbS inférieure à 35%. Ils ont montré uniquement une réduction des CVO dans le groupe de patientes transfusées de façon prophylactique (14% dans le groupe de patientes transfusées de façon prophylactique vs. 50% dans le groupe sans transfusion prophylactique,  $p < 0,01$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur les complications obstétricales. Les complications transfusionnelles étaient fréquentes avec 25% d'allo-immunisations et 12,5% de réaction hémolytique retardée. Les auteurs concluaient que du fait du risque d'allo-immunisation, de l'augmentation du coût et de la durée d'hospitalisation, il n'y avait pas d'argument pour recommander la transfusion prophylactique. Il faut cependant souligner que cette étude a été réalisée sur un petit effectif de 72 patientes (36 patientes dans chaque groupe).

Les autres études portant sur ce sujet sont rétrospectives, et la plupart comportent également de petits effectifs de malades.

Dans leur essai de 2010, Ngo et al [7] analysent les issues de grossesse chez 128 patientes drépanocytaires incluses dans un programme d'échange transfusionnel. Le groupe contrôle est composé de patientes sans hémoglobinopathie. Les résultats montrent que les taux de complications obstétricales comme la prééclampsie, l'accouchement prématuré, l'hypotrophie néonatale et l'accouchement par césarienne sont plus élevés que dans la population générale. Ils en concluent donc que malgré l'échange transfusionnel prophylactique, les complications obstétricales et néonatales restent plus fréquentes chez les patientes drépanocytaires.

Ces différentes études ont été regroupées dans plusieurs méta-analyses, avec des résultats contradictoires. Certains auteurs trouvent une amélioration du pronostic obstétrical et maternel mais concluent que la transfusion prophylactique systématique ne peut pas être recommandée [13,14]. Ils justifient cette conclusion par le fait que les études incluses dans ces méta-analyses ont un faible niveau de preuve et les complications de la transfusion (DHTR et alloimmunisation) sont peu détaillées.

**Tableau 13. Revue de la littérature sur la transfusion**

Étude	Type d'étude	Complications obstétricales et néonatales	Complications maternelles	Pour ou contre la transfusion prophylactique systématique
<b>Koshy et al. 1988</b>	Étude randomisée	Pas de différence	Diminution CVO	<b>Contre</b>
<b>Malinowski et al. 2015</b>	Méta-analyse	Diminution mortalité périnatale et néonatale, accouchement prématuré	Diminution mortalité maternelle, CVO, STA, EP	<b>Pour</b>
<b>Cochrane 2016</b>	Méta-analyse	Pas de différence	Diminution CVO	<b>Contre</b>
<b>Jackson et al. 2018</b>	Méta-analyse	Pas de différence	Pas de différence	<b>Contre</b>
<b>American Society 2020</b>	Méta-analyse	Diminution mortalité périnatale et néonatale, accouchement prématuré	Diminution mortalité maternelle, CVO, STA, EP	<b>Contre</b>

Les résultats divergent dans la littérature, il faut néanmoins souligner que deux méta analyses [13,17] trouvent une diminution significative de nombreuses complications obstétricales et maternelles.

## 5. Conclusion

La prise en charge de la grossesse chez les patientes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur est complexe. Les indications transfusionnelles reposent sur des critères multiples, et une étude randomisée avec un effectif suffisant pour évaluer l'impact obstétrical et maternel des échanges transfusionnels sur des groupes comparables paraît peu réalisable en pratique. L'analyse de nos résultats montre que le principal facteur associé à une amélioration du pronostic obstétrical semble être la mise en place d'un programme d'échange transfusionnel, avec notamment une diminution de

la prématurité induite avant 34 SA. Même si notre travail comporte des biais de par sa nature rétrospective, nos résultats permettent de suggérer que la mise en place d'un programme transfusionnel prophylactique pendant la grossesse reste une option thérapeutique à considérer en l'absence de contre-indication. La survenue d'une hémolyse post transfusionnelle retardée demeure cependant un évènement pourvoyeur d'une morbidité importante, et son risque ne doit pas être négligé. Le calcul du score de risque de DHTR en début de grossesse pourrait ainsi représenter une aide précieuse pour sélectionner les patientes éligibles à la mise en place d'un tel programme, sa validité dans un contexte de grossesse reste cependant à évaluer. Le recours à la transfusion ponctuelle lors de la survenue de complications maternelles apparaît insuffisant pour diminuer le risque obstétrical.

Les patientes ayant un antécédent d'hémolyse post transfusionnelle retardée semblent avoir un pronostic obstétrical plus sévère, et l'absence de possibilité de recours à la transfusion doit faire considérer l'exploration d'autres pistes thérapeutiques, qui sont à l'heure actuelle dominées par l'oxygénothérapie ou la reprise du traitement par hydroxyurée au deuxième trimestre, et pour lesquelles des évaluations doivent encore être menées.

## Références

1. HAS. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. 2013.
2. Elion J. Drépanocytose, la maladie génétique la plus fréquente en France. 1 déc 2014; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/drepanocytose>
3. ald\_10\_guide\_drepano\_adulte\_web.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald\\_10\\_guide\\_drepano\\_adulte\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf)
4. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, Webster L, Howard J, Doyle P, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 21 mai 2015;125(21):3316-25.
5. Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2016;98:364-74.
6. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. août 2008;199(2):125.e1-5.
7. Ngô C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, Goffinet F, Galactéros F, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2010;152(2):138-42.
8. Masson E. Hémolyse post-transfusionnelle retardée chez des patients drépanocytaires adultes ; caractéristiques, évolutions et traitements de 99 épisodes [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1057873/hemolyse-post-transfusionnelle-retardee-chez-des-p>
9. Narbey D, Habibi A, Chadebech P, Mekontso-Dessap A, Khellaf M, Lelièvre J-D, et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. déc 2017;92(12):1340-8.
10. Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2 déc 2016;2016(1):625-31.
11. Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K, et al. [Guidelines for management of adult sickle cell disease]. *Rev Med Interne*. sept 2009;30 Suppl 3:S162-223.
12. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne*. 11 mai 2015;36(5 Suppl 1):S53-84.
13. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=American+Society+of+Hematology+2020+guidelines+for+sickle+cell+disease%3A+transfusion+support>
14. Okusanya BO, Oladapo OT. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cité 22 août 2019];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010378.pub3/abstract>
15. Jackson B, Fasano R, Roback J. Current Evidence for the Use of Prophylactic Transfusion to Treat Sickle Cell Disease During Pregnancy. *Transfus Med Rev*. 2018;32(4):220-4.
16. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med*. 1 déc 1988;319(22):1447-52.
17. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, Kuo KHM, Ward R, Shah PS, et al. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 19 nov 2015;126(21):2424-35; quiz 2437.
18. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol*. mai 2007;29(5):550-5.

19. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [cité 1 juill 2020];(8). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006764.pub3/full>
20. Habibi A, Godeau B, Galacteros F. Drépanocytose et réanimation. *Réanimation*. août 2007;16(4):310-7.
21. Gwer SO, Onyango KO. Prevalence and incidence of congenital anomalies amongst babies born to women with sickle cell disease and exposed to hydroxyurea during pregnancy: a systematic review protocol. *JBI Evidence Synthesis*. mai 2018;16(5):1135–1140.
22. Afolabi BB, Iwuala NC, Iwuala IC, Ogedengbe OK. Morbidity and mortality in sickle cell pregnancies in Lagos, Nigeria: a case control study. *J Obstet Gynaecol*. févr 2009;29(2):104-6.
23. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol*. juin 2004;103(6):1278-85.
24. Boulet SL, Okoroh EM, Azonobi I, Grant A, Craig Hooper W. Sickle cell disease in pregnancy: maternal complications in a Medicaid-enrolled population. *Matern Child Health J*. févr 2013;17(2):200-7.
25. Asma S, Kozanoglu I, Tarım E, Sarıturk C, Gereklioglu C, Akdeniz A, et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion*. janv 2015;55(1):36-44.
26. Muganyizi PS, Kidanto H. Sickle cell disease in pregnancy: trend and pregnancy outcomes at a tertiary hospital in Tanzania. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e56541.
27. Resende Cardoso PS, Lopes Pessoa de Aguiar RA, Viana MB. Clinical complications in pregnant women with sickle cell disease: prospective study of factors predicting maternal death or near miss. *Rev Bras Hematol Hemoter*. août 2014;36(4):256-63.
28. Al Kahtani MA, AlQahtani M, Alshebaily MM, Abd Elzaher M, Moawad A, Aljohani N. Morbidity and pregnancy outcomes associated with sickle cell anemia among Saudi women. *Int J Gynaecol Obstet*. déc 2012;119(3):224-6.
29. Vianello A, Vencato E, Cantini M, Zanconato G, Manfrin E, Zamo A, et al. Improvement of maternal and fetal outcomes in women with sickle cell disease treated with early prophylactic erythrocytapheresis. *Transfusion*. 2018;58(9):2192-201.
30. Driss F, Tertian G, Becquemont L, Haddad B, Cynober T, Raphael M, et al. [Management of high risk pregnancy in sickle cell disease by a strategy of prophylactic red cell transfusion or automated red cell exchange]. *Transfus Clin Biol*. oct 2007;14(4):386-92.
31. Tuck SM, James CE, Brewster EM, Pearson TC, Studd JW. Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. *Br J Obstet Gynaecol*. févr 1987;94(2):121-5.
32. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol*. févr 1996;87(2):199-204.
33. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC, Roberts WE, Hess LW, Wiser WL. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apher*. 1991;6(4):224-9.
34. Miller JM, Horger EO, Key TC, Walker EM. Management of sickle hemoglobinopathies in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1 oct 1981;141(3):237-41.
35. Ricks P. EXCHANGE TRANSFUSION IN SICKLE CELL ANEMIA AND PREGNANCY. *Obstet Gynecol*. janv 1965;25:117-9.
36. Ribeil J-A, Labopin M, Stanislas A, Deloison B, Lemerrier D, Habibi A, et al. Transfusion-related adverse events are decreased in pregnant women with sickle cell disease by a change in policy from systematic transfusion to prophylactic oxygen therapy at home: A retrospective survey by the international sickle cell disease observatory. *Am J Hematol*. 2018;93(6):794-802.



## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

**NOM ET PRENOM** : SOBCZYK Octavia

**SUJET DE LA THESE** : Place de la transfusion prophylactique parmi les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales, maternelles et périnatales chez les patientes drépanocytaires.

**THESE** : MEDECINE – Université des Antilles, **Qualification** : Médecine Spécialisée

**ANNEE** : 2020

**NUMERO D'IDENTIFICATION** : 2020ANTI0520

**MOTS CLEFS** : drépanocytose ; grossesse ; transfusion ; complications obstétricales

---

**INTRODUCTION** : L'objectif principal était d'évaluer les facteurs associés à la survenue de complications obstétricales chez les patientes drépanocytaires, en particulier la transfusion, en intégrant la sévérité initiale de la maladie.

**METHODE** : Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, entre janvier 2004 et décembre 2017, au CHI Créteil, maternité de type III. Les données des patientes drépanocytaires suivies et ayant accouché après 22 SA d'un fœtus singleton ont été analysées. Nous avons rendu la population homogène par l'utilisation d'un score de propension, afin de s'affranchir des différents biais en tenant compte de la sévérité initiale de la maladie des patientes. Nous avons ainsi pu évaluer la place des échanges transfusionnels programmés dans la survenue des complications obstétricales, et rechercher si d'autres facteurs intervenaient. Le critère de jugement principal était la survenue d'un critère composite obstétrical. Les facteurs associés au critère composite obstétrical et à ses composantes ont été recherchés en analyse univariée puis en analyse multivariée. L'absence de corrélations a été vérifiée.

**RESULTATS** : Nous avons inclus 246 grossesses. Vingt-deux ont été écartées du fait d'un antécédent de DHTR. Nous avons donc analysé 224 grossesses chez 173 patientes. L'analyse de la population initiale montrait plus de complications obstétricales, néonatales et maternelles dans le groupe de patientes non incluses dans un programme d'échange transfusionnel. Quatre décès maternels ont été observés. Après application du score de propension, la mise en place d'un programme d'échange transfusionnel restait associée à un meilleur pronostic obstétrical avec notamment une diminution des accouchements prématurés avant 34SA. Le programme d'échange transfusionnel n'avait pas d'effet sur la survenue d'une pré-éclampsie. La transfusion ponctuelle était statistiquement associée à un moins bon pronostic obstétrical en analyse univariée. Les patientes ayant un antécédent de DHTR semblaient avoir un moins bon pronostic obstétrical.

**CONCLUSION** : La mise en place d'un programme d'échange transfusionnel est associée à un meilleur pronostic obstétrical chez les patientes drépanocytaires avec une diminution des accouchements prématurés avant 34SA . La transfusion ponctuelle n'est pas suffisante pour pallier aux complications obstétricales et néonatales. Les patientes ayant un antécédent de DHTR semblent avoir plus de complications obstétricales et néonatales au cours de la grossesse.

---

**JURY : Président** : Monsieur le Professeur Bassam HADDAD  
**Juges** : Monsieur le Professeur Eustase JANKY  
: Monsieur le Professeur Philippe KADHEL  
: Monsieur le Professeur Pablo BARTOLUCCI  
: Madame le Professeur Florence CANOUI-POITRINE  
: Madame le Professeur Anoosha HABIBI  
: Monsieur le Docteur en médecine Édouard LECARPENTIER  
**Directeur de thèse** : Madame le Docteur en médecine Marion LEFEBVRE

---