



HAL
open science

Caractéristiques spécifiques des femmes anémiées corrigées par Ferinject® durant leur grossesse et leur morbi-mortalité maternelle et néonatale

Manon Pochic

► **To cite this version:**

Manon Pochic. Caractéristiques spécifiques des femmes anémiées corrigées par Ferinject® durant leur grossesse et leur morbi-mortalité maternelle et néonatale. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04568274

HAL Id: dumas-04568274

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04568274v1>

Submitted on 4 May 2024

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.



Ecole de Sages-Femmes de Nice

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

Faculté de Médecine

ECOLE DE SAGES-FEMMES DU CHU de NICE

Caractéristiques spécifiques des femmes anémiées corrigées par Ferinject® durant leur grossesse et leur morbi-mortalité maternelle et néonatale.

Etude cas-témoins rétrospective unicentrique au CHU de Nice sur une période de 4ans

Manon POCHIC

Née le 5 juin 2000

A Toulon, Var

Mémoire présenté et soutenu le 7 avril 2023

Directeur de mémoire : Toni GOUAZE

Co-directrice : Alexandra MUSSO

Guidante : Marielle BOURGEOIS

DIPLOME D'ETAT de SAGE-FEMME

2023

REMERCIEMENTS

Je souhaiterais remercier tout d'abord mon directeur de mémoire, Monsieur Toni Gouzé, ainsi que ma co-directrice, Madame Alexandra Musso, pour leurs conseils, patiences, et disponibilités. Sans eux, ce travail n'aurait pas été possible.

Merci à Madame Marielle Bourgeois, guidante de ce travail, pour son aide précieuse et son investissement qui a contribué à l'amélioration de ce travail.

Mes remerciements vont également au Professeur Jérôme Delotte qui a accepté que cette étude soit conduite dans le centre hospitalier universitaire de Nice.

Je souhaiterais remercier également l'équipe des archives du centre hospitalier universitaire de Nice pour son accueil chaleureux.

A Madame Sandra Maccagnan ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'école de sages-femmes de Nice, merci pour votre enseignement au cours de ces quatre années.

Je remercie mes parents pour leur amour, leur soutien et leur optimisme qui m'ont permis de surmonter les difficultés de ces dernières années et d'être là où j'en suis aujourd'hui.

A mes amis pour leur soutien durant ces années, et particulièrement Lucie P. pour sa présence dans les moments difficiles depuis toutes ces années.

A Emma R., Marion B. et Camille C. pour leur amitié, soutien et aide dans la réalisation de cette étude.

A Dylan B. pour sa présence, son amour et son soutien quotidien.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX	6
1.INTRODUCTION : ETAT DE L'ART	7
1.1 L'anémie	7
1.2 Cycle du fer et hémoglobine	8
1.3 Modifications hématologiques de la grossesse	8
1.4 Besoins en fer au cours de la grossesse	9
1.5 Traitement préventif nutritionnel.....	10
1.6 Définition biologique de l'anémie ferriprive	10
1.7 Symptomatologie	11
1.8 Facteurs favorisant l'anémie ferriprive.....	11
1.9 Recommandations sur la supplémentation ferrique chez la femme enceinte en France	12
1.10 Conséquences maternelles et fœtales de l'anémie	13
1.11 Question de recherche.....	14
1.12 Hypothèses.....	15
1.13 Objectifs.....	15
2. MATERIELS ET METHODES	16
2.1 Type d'étude	16
2.2 Nombre de sujets nécessaires	16
2.3 Population de l'étude	16
2.3.1 Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion.....	17
2.4 Critères de jugement	18
2.5 Données Statistiques	18
2.6 Recueil de données	18
3. RESULTATS	19
3.1 Caractéristiques socio-démographiques de la population.....	20
3.2 Antécédents maternels	22
3.2.1 Antécédents médicaux.....	22
3.2.2 Antécédents chirurgicaux	22
3.2.3 Antécédents obstétricaux.....	23
3.2.4 Antécédents d'allaitement maternel	24
3.3 Suivi de la grossesse actuelle.....	25
3.3.1 Pathologies spécifiques à la grossesse	26
3.3.2 Variables biologiques	27
3.3.3 Supplémentations durant la grossesse	28
3.4 Issue de la grossesse d'un point de vue maternel	29

3.4.1 Mode de début de travail	29
3.4.2 Mode d'accouchement	30
3.4.3 Post-partum	31
3.5 Issue de la grossesse d'un point de vue néonatal	32
4. DISCUSSION	35
4.1 Analyse de l'étude	35
4.1.1 Forces	35
4.1.2 Biais et limites	36
4.2 Interprétations des résultats	37
4.2.1 Comparaison de la population totale de l'étude à celle de l'ENP 2021	37
4.2.2 Caractéristiques médicales de la population	38
4.2.3 Suivi de la grossesse.....	40
4.2.4 Issue de la grossesse d'un point de vue maternel.....	45
4.2.5 Issue de la grossesse d'un point de vue néonatal	46
4.3 Validation des hypothèses	47
4.4 Perspectives cliniques	47
4.5 Perspectives de recherche	47
4.6 Perspectives publicitaires	48
5. CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	I
ANNEXES	VI
RESUME	XVII

LISTE DES ABREVIATIONS

ENP : enquête nationale périnatale

Hb : hémoglobine

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

ADN : acide désoxyribonucléique

SA : semaine d'aménorrhée

HAS : haute autorité de santé

VGM : volume globulaire moyen

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

IMC : indice de masse corporelle

OMS : organisation mondiale de la santé

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

CHU : centre hospitalier universitaire

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

RCIU : retard de croissance intra-utérin

IV : intraveineux

CGR : concentré de globules rouges

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

DREES : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

IVG : interruption volontaire de grossesse

IMG : interruption médicale de grossesse

HPP : hémorragie du post-partum

OGE : organes génitaux externes

PUMA : protection universelle maladie

HTA : hypertension artérielle

DGNID : diabète gestationnel non insulino-dépendant

DGID : diabète gestationnel insulino-dépendant

ARCF : anomalies du rythme cardiaque fœtal

NN : nouveau-né

NS : non significatif

NF : non fait

LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Schéma de l'utilisation du fer dans l'organisme [8].....	8
Figure 2 : Diagramme de flux sur les critères d'inclusion, exclusion et non-inclusion de l'étude.....	17
Figure 3 : Diagramme de flux sur l'inclusion des patientes de l'étude.....	19
Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques des cohortes « cas » et « témoins ».....	20
Tableau I bis : Suite.....	21
Tableau II : Antécédents maternels des cohortes « cas » et « témoins »	22
Tableau III : Antécédents chirurgicaux des cohortes « cas » et « témoins ».....	22
Tableau IV : Antécédents obstétricaux des cohortes « cas » et « témoins ».....	23
Tableau V : Antécédents d'allaitement maternel des cohortes « cas » et « témoins ».....	24
Tableau VI : Suivi de grossesse des cohortes « cas » et « témoins ».....	25
Tableau VII : Pathologies gravidiques des cohortes « cas » et « témoins ».....	26
Tableau VIII : Variables biologiques des cohortes « cas » et « témoins ».....	27
Tableau IX : Supplémentations gravidiques des cohortes « cas » et « témoins ».....	28
Tableau X : Mode de début de travail des cohortes « cas » et « témoins ».....	29
Tableau XI : Mode d'accouchement des cohortes « cas » et « témoins ».....	30
Tableau XII : Caractéristiques du post-partum des cohortes « cas » et « témoins ».....	31
Tableau XIII : Caractéristiques néonatales des cohortes « cas » et « témoins ».....	32
Tableau XIV : Pathologies néonatales des cohortes « cas » et « témoins ».....	33

1. INTRODUCTION : ETAT DE L'ART

1.1 L'anémie

L'anémie est une pathologie courante en obstétrique. C'est un problème de santé publique mondial qui touche les pays en développement et développés. Elle atteint 1,62 milliard de personnes, soit 24,8 % de la population mondiale [1] : en 2019, 36,5 % des femmes enceintes étaient anémiques [2], et 25,2 % en France selon l'ENP en 2021 [3].

L'anémie se caractérise par un taux d'hémoglobine inférieur à la normale : Hb < 14 g/dL pour un homme, Hb < 12 g/dL pour une femme [4]. Pour satisfaire les besoins physiologiques, ce taux varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'état physiologique (enfant, grossesse), du tabagisme et de l'altitude du lieu de résidence [1,5].

L'hémoglobine sert à transporter l'oxygène. La capacité du sang à transporter l'oxygène jusqu'aux tissus de l'organisme est diminuée par une faible quantité d'hématies, des hématies anormales ou un taux faible d'hémoglobine [5].

A l'échelle mondiale, il existe différents types d'anémies, dues dans 50 % des cas à une carence en fer. Les principaux facteurs de risque dans la population générale sont : un faible apport ou une mauvaise absorption du fer alimentaire, ainsi que les périodes de la vie où les besoins en fer sont élevés (enfance, grossesse) [1]. L'étiologie de l'anémie peut être une autre carence nutritionnelle (vitamine B12, vitamine A, folates) ; une hémoglobinopathie ; une maladie infectieuse (paludisme, tuberculose, VIH, parasitose) ; des menstruations abondantes [1,5]. Dans 90 % des cas, l'anémie chez la femme enceinte est ferriprive [6,7] : c'est une anémie microcytaire hypochrome arégénérative [8]. En France, les limites inférieures d'hémoglobine pendant la grossesse sont : [9,10]

- 11 g/dL aux premier et troisième trimestres ;
- 10,5 g/dL au deuxième trimestre ;
- 10 g/dL en post-partum.

Les signes cliniques de l'anémie sont inconstants et dépendent de sa vitesse d'installation. Ils peuvent associer les signes d'une hypoxie tissulaire (asthénie, dyspnée, vertiges, pâleur, hypotension, céphalées) à des mécanismes compensatoires (tachycardie).

Toutes les études convergent vers le fait que l'anémie est associée à une augmentation de la morbi-mortalité, et une réduction de la qualité de vie [1,6,11].

1.2 Cycle du fer et hémoglobine

Le fer a un rôle essentiel dans plusieurs fonctions biologiques, principalement dans la synthèse de l'hème, mais aussi dans de nombreux processus enzymatiques impliqués dans le

transfert d'électrons et la synthèse d'ADN [12].

Dans la moelle osseuse, l'hème s'associe aux molécules de globines pour former l'hémoglobine. Le fer a donc un rôle essentiel de transport de l'oxygène. L'hémoglobine contient à elle seule 80 % du fer de l'organisme. Sa production nécessite environ vingt fois plus de fer que la quantité apportée par l'alimentation. C'est pourquoi le fer est recyclé par les macrophages, à partir des globules rouges sénescents, et transféré vers les précurseurs érythrocytaires médullaires (*figure 1*).

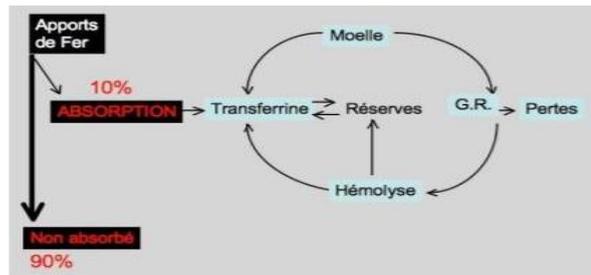


Figure 1 : Schéma de l'utilisation du fer dans l'organisme [8]

Le cycle du fer implique des sites d'utilisation (moelle osseuse principalement), de stockage et récupération (foie et macrophages) et d'absorption (duodénum). Toxique sous sa forme libre, le fer est en permanence lié à des protéines de transport ou de stockage. Dans la circulation sanguine, quelle que soit sa provenance, le fer est lié à la transferrine puis distribué dans l'organisme. Le taux de récepteurs solubles à la transferrine est élevé en cas de carence en fer, en situation d'érythropoïèse inefficace ou intense comme dans les anémies régénératives. Au niveau cellulaire le fer non utilisé est stocké sous une forme liée à la ferritine. La ferritine sérique est la forme circulante de la ferritine et varie parallèlement aux réserves tissulaires en fer en l'absence de pathologies intercurrentes [6].

1.3 Modifications hématologiques de la grossesse

Physiologiquement, la grossesse est à l'origine de modifications hématologiques notamment au niveau des volémies et de l'érythropoïèse. Dès le début de la grossesse, le volume plasmatique augmente jusqu'à 28 SA puis se stabilise en corrélation avec le nombre et poids du fœtus. Elle est en moyenne de 30 à 40 % soit plus de 1000 ml au troisième trimestre. L'expansion de la masse érythrocytaire débute plus tardivement, après la 12^e SA. Le volume globulaire augmente de 20 % par stimulation de la synthèse d'érythropoïétine due à différentes hormones. Deux conséquences découlent de ces phénomènes :

- un taux bas d'hémoglobine n'est pas forcément un signe d'anémie ;
- un taux élevé d'hémoglobine peut être le témoin d'une expansion plasmatique insuffisante ce qui est pathologique.

Comme le volume plasmatique augmente plus que le volume érythrocytaire, il existe une hémodilution relative, traduite par une diminution de la concentration en hémoglobine. C'est « l'anémie physiologique de la grossesse ». Cela explique les variations de normes du taux d'hémoglobine chez la femme enceinte en fonction du terme de grossesse. Ces modifications ont des bénéfices :

- l'hypervolémie est nécessaire à l'augmentation du débit cardiaque ;
- l'hypervolémie limite les conséquences d'une hémorragie du post-partum immédiat ;
- l'hypervolémie protège la mère d'une hypotension au dernier trimestre s'il y a une séquestration importante de sang dans la partie inférieure du corps ;
- l'augmentation de la masse érythrocytaire couvre les besoins supplémentaires en oxygène ;
- l'hémodilution diminue la viscosité sanguine : diminuant les résistances circulatoires et le travail cardiaque [9].

La HAS recommande une surveillance spécifique pour le dépistage de l'anémie pendant la grossesse. Un hémogramme est recommandé au premier trimestre s'il existe des facteurs de risques associés, et obligatoire au sixième mois de grossesse [13].

1.4 Besoins en fer au cours de la grossesse

Les besoins en fer augmentent avec le développement de l'unité fœto-placentaire et de la masse érythrocytaire. Ils passent d'environ 1 mg/j au premier trimestre à 8 mg/j au troisième trimestre, dus à la rapidité de croissance fœtale en fin de grossesse. Au total, environ 1 g de fer est nécessaire pour couvrir les besoins de la grossesse. La consommation de fer dans la grossesse va être répartie de la façon suivante :

- 500 mg pour l'élévation de la masse érythrocytaire ;
- 300 mg pour la croissance du fœtus ;
- 90 mg pour le fonctionnement placentaire ;
- 250 mg de pertes métaboliques physiologiques.

Les réserves maternelles en fer (environ 500 mg en l'absence de carence préalable) sont rapidement mobilisées, entraînant un effondrement physiologique de la ferritine plasmatique dès la fin du deuxième trimestre. L'aménorrhée mais surtout l'augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer à partir de 20 SA (passant de 10 % à 40 % en fin de grossesse) sont deux mécanismes permettant de faire face aux besoins accrus en fer. Cela constitue une réponse physiologique à la diminution concomitante des réserves maternelles [9,12,14].

1.5 Traitement préventif nutritionnel

L'anémie peut être prévenue d'un point de vue diététique avec un régime équilibré et non carencé. Pour une grossesse, l'apport calorique conseillé est de 2000-2500 kcal/j, réparti en trois repas complets avec une ou deux collations non sucrées si nécessaire. L'apport en protéines conseillé est d'au moins une portion par jour dont la moitié d'origine animale. Les protéines animales sont contenues dans les viandes rouges surtout, les abats, le poisson, les œufs. Les protéines végétales sont issues des haricots secs, des lentilles, des épinards. Néanmoins, la quantité de fer comprise dans les protéines végétales est moins importante et moins bien absorbée par l'organisme. Pour les végétariennes, l'alimentation doit souvent être accompagnée d'une supplémentation médicamenteuse [15].

1.6 Définition biologique de l'anémie ferriprive

La carence en fer se traduit d'abord par une diminution des réserves, soit de la ferritine [9]. Elle est suivie de la baisse du taux de fer sérique, d'une augmentation compensatrice de la transferrine et d'une diminution du coefficient de saturation de la transferrine. La capacité de fixation de la transferrine normale est de l'ordre de 40 à 80 $\mu\text{mol/L}$. Le coefficient de saturation en fer de la transferrine informe sur le transport du fer aux cellules utilisatrices. Il reflète le fer disponible pour l'érythropoïèse et donc pour la synthèse d'hémoglobine. Les valeurs habituelles chez l'adulte sont entre 20 % et 40 %. Ainsi, l'anémie est le stade ultime de la carence en fer [6]. Le tableau biologique théorique d'une anémie ferriprive associe : [16,17]

en termes de marqueurs hématologiques :

- une anémie microcytaire : VGM < 80 fL ;
- une hypochromie : CCMH < 32 g/dL ;
- des réticulocytes bas < 120 000 /mm³ (= arégénérative) ;
- une teneur en hémoglobine des réticulocytes diminuée ;

en termes de marqueurs du métabolisme du fer :

- une ferritine basse : < 12 $\mu\text{g/L}$;
- un fer sérique bas : < 70 $\mu\text{g/dL}$;
- une transferrine ou capacité de fixation de la transferrine augmentée : > 3,2 g/L ;
- un coefficient de saturation de la transferrine très abaissé < 25% ;
- des récepteurs solubles de la transferrine augmentés : fonction du terme de la grossesse.

1.7 Symptomatologie

La carence en fer, outre l'anémie, peut être associée à une baisse des performances intellectuelles, physiques et de la productivité, une augmentation de la susceptibilité aux infections, des troubles de la croissance staturo-pondérale, une alopécie, une asthénie, une anorexie. Les symptômes de l'anémie ferriprive correspondent aux signes habituels de l'anémie associés à des altérations plus spécifiques comme des troubles des phanères, fissures des commissures labiales, glossite et possible modification du goût [16].

1.8 Facteurs favorisant l'anémie ferriprive

Les facteurs favorisant tous types d'anémie ferriprive (légère, modérée, sévère) peuvent être classés en deux catégories : les causes antérieures à la grossesse et celles liées à la grossesse [11,12,18,19,20].

Causes antérieures à la grossesse :

- Caractéristiques des individus : facteurs sociodémographiques, origine ethnique (Afrique et pourtour méditerranéen), faible niveau socio-économique, faible niveau d'instruction, hémoglobinopathies congénitales ;
- IMC bas ;
- Troubles endocriniens : hypothyroïdie, diabète ;
- Pathologies hémolytiques ;
- Antécédents d'anémie ferriprive gravidique ou non ;
- Saignements : menstruations abondantes, ménorragies préexistantes à la grossesse, troubles du cycle (notamment chez les adolescentes) ;
- Carences d'apport nutritionnel en cas de précarité socio-économique, de femmes issues de pays en développement (effet combiné des infections parasitaires), de régime alimentaire insuffisant en fer animal (végétaliennes) ;
- Défaut d'absorption lié à une maladie intestinale chronique inflammatoire, à une résection digestive chirurgicale ou par chélation lors de l'absorption d'antiacides ;
- Ages extrêmes < 20 ans et ≥ 40 ans.

Causes liées à la grossesse :

- Absence de reconstitution du stock martial : grande multiparité (> 3 enfants), âge gestationnel (troisième trimestre), grossesses rapprochées (intervalle < 24 mois) ;
- Contexte hémorragique (placenta prævia, métrorragies...) ;
- Besoins en fer importants : grossesses multiples ;
- Allaitement maternel précédent prolongé.

1.9 Recommandations sur la supplémentation ferrique chez la femme enceinte en France

En fonction des diagnostics d'anémies et situations cliniques, la prise en charge est différente. Selon l'OMS, l'anémie ferriprive peut être classée en trois catégories : [21]

- anémie légère si $10 \text{ g/dL} < \text{Hb} < 10,9 \text{ g/dL}$;
- anémie modérée si $7 \text{ g/dL} < \text{Hb} < 9,9 \text{ g/dL}$;
- anémie sévère si $< 7 \text{ g/dL}$.

Selon les recommandations de la HAS et de la CNGOF, une supplémentation ferrique systématique aux femmes enceintes n'est pas justifiée [14,22]. Pourtant, la revue Cochrane 2021, mentionne qu'une supplémentation quotidienne en fer peut augmenter le taux d'hémoglobine et réduire le risque d'anémie ferriprive [23].

Selon le protocole du réseau Méditerranée [10], le traitement d'une anémie ferriprive pendant la grossesse est le suivant :

- Au premier trimestre, si $\text{Hb} < 11 \text{ g/dL}$: fer per os (posologie adaptée selon les besoins)
- Au sixième mois :
 - $\text{Hb} < 10,5 \text{ g/dL}$: fer per os ;
 - $\text{Hb} < 9 \text{ g/dL}$: fer parentérale ;
 - $\text{Hb} < 8 \text{ g/dL}$: transfusion de culot de globule rouge à discuter.

En cas d'anémie ferriprive, la HAS recommande une supplémentation ferrique per os en dehors des situations d'urgence (grade A) [24]. Elle est de l'ordre de 30 à 60 mg par jour jusqu'à correction de l'anémie, selon le CNGOF. En cas de mauvaise tolérance digestive du fer per os, il est recommandé de le prescrire au cours des repas [14].

L'administration de fer par voie intraveineuse pratiquée en milieu hospitalier est recommandée en cas d'intolérance du fer par voie orale ou d'inefficacité, prouvée ou probable, comme dans les maladies inflammatoires du tube digestif (grade AE) [24]. Actuellement au CHU de Nice, les patientes sont corrigées pendant leur grossesse en hôpital de jour par du carboxymaltose ferrique (Ferinject®). Selon le réseau Méditerranée, les indications d'un traitement parentérale par Ferinject® pour une anémie ferriprive modérée avérée, pendant la grossesse sont les suivantes :

- $\text{Hb} < 9 \text{ g/dL}$ au sixième mois ;
- en fin de grossesse à partir de 36 SA si $9 \text{ g/dL} < \text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$;
- si intolérance au fer per os ;
- si risque hémorragique important ;
- si malabsorption du fer, avec un échec du fer per os (bypass, sleeve).

En raison des risques anaphylactiques, il est réservé à l'usage hospitalier, limité aux deuxième et troisième trimestres de grossesse et accompagné d'une surveillance par monitoring [10]. Selon le Vidal, chez la femme enceinte, un risque d'hypertonie intra-utérine a été identifié, entraînant pour le fœtus des risques d'anoxie, de détresse (surtout bradycardie) et de décès [25]. Selon l'ANSM, les études chez l'animal montrent que le fer libéré par Ferinject® peut traverser la barrière placentaire et son utilisation durant la grossesse peut avoir un impact sur le développement du squelette chez le fœtus [26].

1.10 Conséquences maternelles et fœtales de l'anémie

Les risques de complications maternelles et périnatales d'une anémie ferriprive dépendent de sa sévérité, son terme d'apparition, son mode d'installation, et la présence de facteurs cliniques et/ou biologiques associés. Le retentissement fœtal est d'autant plus important que l'anémie maternelle est présente tôt voire antérieure à la grossesse [12,19]. La HAS associe l'anémie ferriprive à une augmentation de la prématurité, un petit poids de naissance, une mortalité périnatale et morbidité maternelle (infection, hémorragie) [6]. Dans la littérature française, il existe une similitude dans la description de survenue des conséquences maternelles et fœtales de l'anémie ferriprive [7,11,12,18,19,27].

Au niveau maternel :

- diminution des performances physiques, de la résistance aux infections (ayant un impact possible sur le lien mère-enfant) ;
- mauvaise tolérance hémodynamique en cas d'hémorragie du post-partum, avec un risque de transfusion sanguine augmentée en post-partum ;
- augmentation du risque de prééclampsie, d'accouchement prématuré, du risque infectieux en post-partum, de la durée d'hospitalisation ;
- mauvaise tolérance de la césarienne.

Au niveau fœtal, augmentation du risque de :

- RCIU, naissance d'enfant de faible poids, hypotrophie fœtale ;
- prématurité ;
- hypoxémie de l'unité fœto-placentaire ;
- mortalité périnatale ;
- oligoamnios ;
- augmentation des flux vasculaires cérébraux dans le but d'une adaptation hémodynamique fœtale.

Une étude descriptive menée au CHU de Nice de 2014 à 2018 avec trois populations (corrigées

par IV, corrigées par IV + CGR et corrigées par CGR), décrivait le groupe de femmes traitées uniquement par Ferinject® comme :

- plus jeune (28,7 ans en moyenne) ;
- majoritairement suivi au CHU à partir du troisième trimestre (47,8 %), avec quasiment systématiquement une ferritinémie < 30 µg/L au bilan du sixième mois (90,4 %), et une prescription moindre de vitamines de grossesse (44,6 %) ;
- avec une gestité ≥ 4 (24,6 %) plus importante que la parité ≥ 4 (3,7 %) : la gestité multiple semblait impacter de manière plus importante les données biologiques que la parité pourtant citée comme facteur de risque essentiel dans la littérature ;
- ayant moins de grossesses rapprochées (63 % contre 86 % dans les autres groupes), et de transfusions dans le post-partum (7,1 % contre 40 % dans le groupe CGR).

Cette étude permettait de sous-entendre qu'il existe des caractéristiques prédisposant les femmes enceintes anémiques à une correction IV par Ferinject® lors de la grossesse, indépendamment des complications obstétricales pouvant induire ces anémies maternelles [20].

1.11 Question de recherche

Ces deux dernières années nous observons une augmentation progressive du nombre de femmes enceintes anémiées corrigées par Ferinject® au CHU de Nice. Il passe d'environ 80 à 110 patientes par an. Pour rappel, les études décrivent les facteurs de risques généraux de l'anémie ferriprive et non spécifiques aux femmes anémiques corrigées par carboxymaltose ferrique. L'efficacité des molécules sont fréquemment comparées entre elles (Ferinject® et Vénofer®). Cette correction IV n'est pas dénuée d'effets secondaires et l'anémie a un impact sur la morbi-mortalité maternelle et néonatale. Il est donc intéressant de caractériser les facteurs prédictifs, spécifiques de ces anémies, s'ils existent. Cette identification a pour objectif une prise en charge plus ciblée et précoce afin de diminuer le nombre de femmes enceintes anémiées corrigées par Ferinject®.

1.12 Hypothèses

Hypothèse principale : Le profil des femmes anémiées corrigées par Ferinject® présente des caractéristiques qui peuvent être identifiées afin de prévenir cette anémie et une correction IV tardive.

Hypothèse secondaire : La correction d'une anémie par Ferinject® a une morbi-mortalité per partum maternelle et néonatale mesurable.

1.13 Objectifs

Objectif principal : Comparer les caractéristiques des femmes enceintes anémiées corrigées par Ferinject® vs des femmes enceintes non anémiées.

Objectif secondaire : Evaluer la morbi-mortalité per partum maternelle et néonatale chez les patientes corrigées par Ferinject® pendant la grossesse.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude cas-témoins rétrospective unicentrique et non randomisée sur dossier obstétrical des patientes ayant accouchées au CHU de Nice, une maternité de type 3 publique du département des Alpes-Maritimes.

- Le groupe « Cas » était composé de patientes anémiées corrigées par Ferinject® intraveineux aux deuxième et troisième trimestres de grossesse ;
 - Le groupe « Témoins » était formé par des patientes non anémiques pendant leur grossesse.
- La période de l'étude a inclus les accouchées du 1^e juin 2019 au 31 juillet 2022. L'analyse des données médicales existantes à partir des dossiers obstétricaux n'a pas nécessité le consentement préalable des patientes, ou leur non-opposition à l'étude. L'accord du responsable de Pôle a été obtenu afin de conduire cette étude à la maternité du CHU et d'accéder aux dossiers obstétricaux archivés. Une déclaration de conformité concernant le traitement des données à caractère sensible a été adressée à la CNIL (Référence CNIL n°2228556v0) (Annexe I).

2.2 Nombre de sujets nécessaires

Les facteurs de risques maternels spécifiques de la correction d'une anémie par Ferinject® IV n'étant actuellement pas connus, ce calcul a été hypothétique. Cependant dans l'étude de V.Battesti [20], la gestité ≥ 4 était un facteur de risque majeur de correction de ces anémies. Le calcul du nombre de sujet nécessaire s'est donc basé sur :

- la gestité ≥ 4 dans les Alpes-Maritimes en 2017, qui correspondait à 15 % des accouchées selon les données de la DREES [28] ;
- un ratio cas/témoins égal à 1 ;
- un Odds Ratio minimum détectable arrondi à 1,8 ;
- un risque de première espèce α posé à 0,05 et un risque de seconde espèce β à 0,2.

Un nombre de sujet total nécessaire de 510 patientes est obtenu, soit 255 patientes dans chaque groupe.

2.3 Population de l'étude

La population « cas » est constituée de toutes les femmes ayant accouchées au CHU de Nice après correction de leur anémie par carboxymaltose ferrique (Ferinject®) en hôpital de jour pendant la période de l'étude et selon les critères de sélection.

La population « témoins » est constituée par les femmes ayant le numéro d'accouchement

antérieur à celui de la patiente cas, n'ayant présentée aucune anémie lors de leur grossesse et respectant les critères de sélection.

La sélection des patientes du groupe « cas » s'est faite manuellement à partir du registre des femmes corrigées par Ferinject® au CHU de Nice, conservé en hôpital de jour.

La sélection des patientes du groupe « témoins » s'est faite manuellement à partir du registre des naissances conservé en salle de naissances et aux archives, en prenant le numéro d'accouchement antérieur à celui de la patiente cas, avec un ratio cas-témoin égal à 1.

2.3.1 Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion

Présentés dans la *figure 2*, les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion ont été identiques à une exception près pour les deux groupes. Les patientes du groupe « témoins » ne doivent avoir présenté durant leur grossesse aucune anémie ferriprive définie selon les critères de l'OMS, sur tous les bilans biologiques présents.

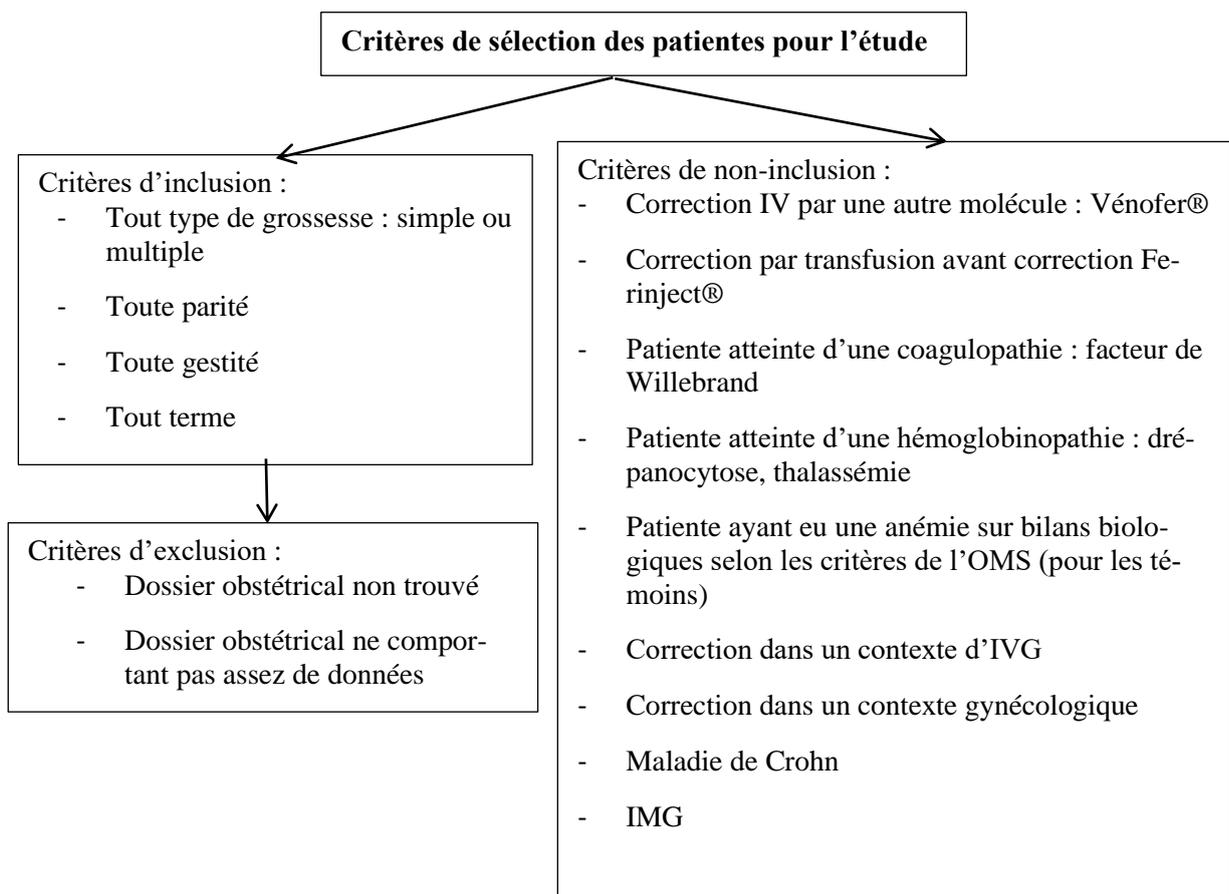


Figure 2 : Diagramme de flux sur les critères d'inclusion, d'exclusion et de non-inclusion de l'étude

2.4 Critères de jugement

Critère de jugement principal : Toutes variables listées présentant une différence statistiquement significative entre les deux groupes. (Annexe II).

Critère de jugement secondaire : Critère composite constitué des variables du recueil de données évaluant la morbi-mortalité maternelle et néonatale (exemple non exhaustif : HPP, acidoses périnatal...)

2.5 Données Statistiques

Les analyses univariées ont utilisées le test de Chi2 ou de Fisher pour les données < 5 pour les données qualitatives, et le test T de Student pour les données quantitatives au risque d'erreur alpha de 5 %. Les probabilités associées à ces tests ont été considérées comme statistiquement significatives lorsque $p \leq 0,05$. Les calculs de l'Odds ratio et de l'intervalle de confiance à 95 % ont été précisés pour les données significatives. Certaines données ont été comparées à l'ENP de 2021 [3] afin de déterminer la similitude ou spécificité de notre population.

2.6 Recueil de données

Les données ont été saisies via Excel v2010, dans une base de données créée pour l'étude. Le traitement et l'archivage des informations obtenues ont été faits selon des procédures garantissant la confidentialité et l'anonymat des patientes. Le recueil de données est constitué de cinq parties :

- Données socio-démographiques ;
- Antécédents médicaux, chirurgicaux, gynécologiques et familiaux maternels ;
- Suivi de la grossesse actuelle : variables biologiques, données échographiques, pathologies de la grossesse, supplémentations ;
- Modalités d'accouchement, synthèse du séjour maternel en suite de couches ;
- Données néonatales lors de l'accouchement et synthèse du séjour du nouveau-né.

La liste exhaustive du recueil de données est présentée en Annexe II.

3. RESULTATS

Les principaux résultats sont présentés dans les tableaux I à XV sous la forme n (%). Les résultats sont toujours comparés sous la forme cas vs témoin. Cette étude a inclus au total 516 femmes : 258 dans chaque groupe ; ainsi que 266 enfants dans le groupe « cas » vs 268 enfants dans le groupe « témoins ». Lorsque les données étaient manquantes dans les dossiers, les pourcentages ont été calculés en fonction des effectifs concernés par la réponse, tout comme la présentation de l'ENP 2021 [3].

Durant la période d'étude, le groupe cas représentait 2,7 % des accouchements totaux.

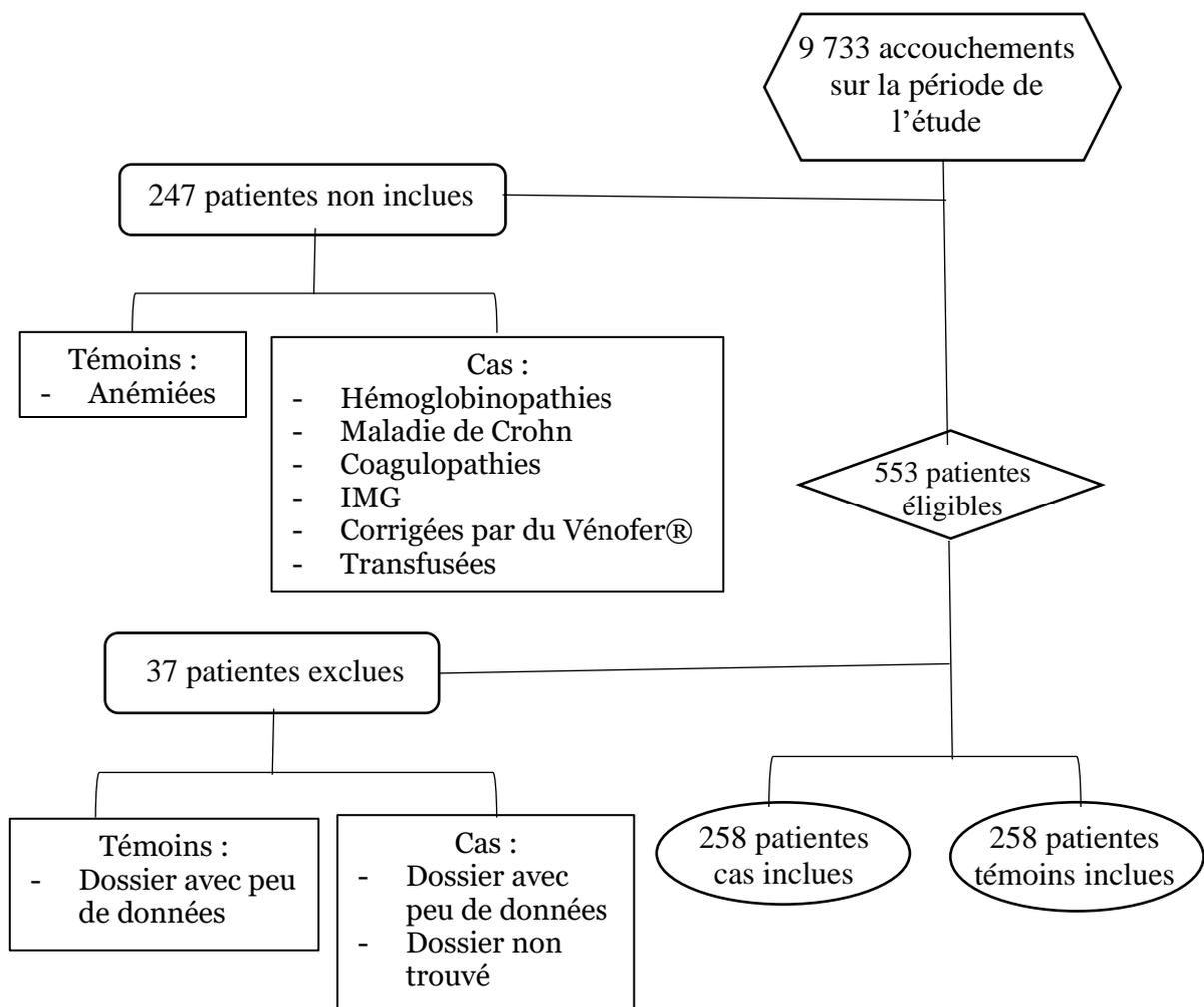


Figure 3 : diagramme de flux sur l'inclusion des patientes de l'étude

3.1 Caractéristiques socio-démographiques de la population

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%)	p-value	OR	IC à 95%
Type de grossesse				12 703 (100)			
<i>Unique</i>	250 (96,9)	248 (96,1)	498 (96,5)	12 491 (98,3)	<i>0,81</i>	1,26	0,49-3,25
<i>Multiple</i>	8 (3,1)	10 (3,9)	18 (3,5)	212 (1,7)			
Age maternel (ans)				12 610 (100)			
15-19	12 (4,7)	6 (2,3)	18 (3,5)	167 (1,3)	<i>0,004</i>	<i>NF</i>	<i>NF</i>
20-24	48 (18,6)	32 (12,4)	80 (15,5)	1306 (10,4)			
25-29	86 (33,3)	73 (28,3)	159 (30,8)	3569 (28,3)			
30-34	71 (27,5)	78 (30,2)	149 (28,9)	4463 (35,4)			
35-39	35 (13,6)	47 (18,3)	82 (15,9)	2421 (19,2)			
≥40	6 (2,3)	22 (8,5)	28 (5,4)	684 (5,4)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	28,6 ± 5,6	30,6 ± 5,9	<i>NF</i>	<i>NF</i>	<i><0,0001</i>		
<i>Adolescente 15-19 ans</i>	12 (4,7)	6 (2,3)	18 (3,5)	<i>NF</i>	<i>0,23</i>	2,05	0,76-5,54
<i>Adulte >19ans</i>	246 (95,3)	252 (97,7)	498 (96,5)				
<i>Ages extrêmes</i>							
<20 ans	12 (66,7)	6 (21,4)	18 (39,1)	<i>NF</i>	<i>0,006</i>	7,33	1,94-27,8
≥40ans	6 (33,3)	22 (78,6)	28 (60,9)				
Catégorie socio-professionnel							
<i>Cadre, profession intellectuelle sup</i>	10 (3,9)	23 (8,9)	33 (6,4)	<i>NF</i>			
<i>Employée</i>	90 (34,9)	91 (35,3)	181 (35,1)				
<i>Etudiante</i>	7 (2,7)	6 (2,3)	13 (2,5)				
<i>Ouvrière</i>	10 (3,9)	7 (2,7)	17 (3,3)				
<i>Profession intermédiaire</i>	29 (11,2)	48 (18,6)	77 (14,9)				
<i>Artisan, commerce, chef entreprise</i>	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)				1,13-2,32
<i>Sans activité professionnelle</i>	111 (43,0)	83 (32,2)	194 (37,6)		<i>0,01</i>	1,62	
Pays de naissance	254 (100)	256 (100)	510 (100)	10 861 (100)			
<i>France</i>	73 (28,7)	128 (50,0)	201 (39,4)	8 585 (79,0)	<i><0,0001</i>		
<i>Autre pays d'Europe</i>	18 (7,1)	26 (10,2)	44 (8,6)	440 (4,1)			
<i>Afrique du Nord</i>	111 (43,7)	67 (26,1)	178 (34,9)	807 (7,4)			
<i>Autre pays d'Afrique</i>	37 (14,6)	23 (9,0)	60 (11,8)	675 (6,2)	<i><0,0001</i>	2,19	1,51-3,18
<i>Autres pays</i>	15 (5,9)	12 (4,7)	27 (5,3)	354 (3,3)			
	254 (100)	256 (100)	510 (100)				
<i>Pays d'Afrique</i>	148 (58,3)	90 (35,2)	238 (46,7)	<i>NF</i>	<i><0,0001</i>	2,58	1,80-3,68
<i>Autres pays</i>	106 (41,7)	166 (64,8)	272 (53,3)				
Couverture sociale	213 (100)	228 (100)	441 (100)				
<i>Sécurité sociale +/- Mutuelle</i>	132 (62,0)	170 (74,6)	302 (68,5)	<i>NF</i>	<i>0,003</i>	<i>NF</i>	<i>NF</i>
<i>Aide Médicale de l'Etat</i>	6 (2,8)	12 (5,3)	18 (4,1)				
<i>PUMA</i>	50 (23,5)	27 (11,8)	77 (17,5)				
<i>Aucune</i>	25 (11,7)	19 (8,3)	44 (9,9)				

Tableau I : Caractéristiques socio-démographiques des cohortes « cas » et « témoins »

Dans le groupe « cas » une proportion plus importante de patientes était sans activité professionnelle (43,0 % vs 32,2 % ; $p=0,01$), et d'origine nord-africaine (43,7 % vs 26,1 % ; $p<0,001$). Le groupe « cas » était significativement plus jeune ($28,6 \pm 5,6$ vs $30,6 \pm 5,9$; $p<0,001$). En revanche, d'avantage de patientes « témoins » bénéficiaient du régime de la sécurité sociale et d'une mutuelle (62,0 % vs 74,6 % ; $p=0,003$).

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%)	p- value	OR	IC à 95%
Tabac avant grossesse				10 918 (100)			
<i>Oui</i>	42 (16,3)	49 (19,0)	91 (17,6)	2 227 (20,4)	<i>0,49</i>	0,83	0,53- 1,31
<i>Non</i>	216 (83,7)	209 (81,0)	425 (82,4)	8 691 (79,6)			
Nombre cig/j avant grossesse	42 (100)	49 (100)	91 (100)	2 227 (100)			
<i>1 à 9</i>	13 (31,0)	12 (24,5)	25 (27,5)	1 166 (52,4)	<i>0,65</i>	0,72	0,29- 1,82
<i>≥ 10</i>	29 (69,0)	37 (75,5)	66 (72,5)	1 061 (47,6)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	12,4 ± 5,9	13,5 ± 5,9	<i>NF</i>	<i>NF</i>	<i>0,49</i>		
Tabac pendant grossesse				10 922 (100)			
<i>Oui</i>	20 (7,8)	32 (12,4)	52 (10,1)	1 331 (12,2)	<i>0,11</i>	0,59	0,33- 1,07
<i>Non</i>	238 (92,2)	226 (87,6)	464 (89,9)	9 591 (87,8)			
Nombre cig/j pendant grossesse	20 (100)	32 (100)	52 (100)	1 331 (100)			
<i>1 à 9</i>	18 (90,0)	25 (78,1)	43 (82,7)	1 004 (75,4)	<i>0,48</i>	0,40	0,09- 2,66
<i>≥ 10</i>	2 (10,0)	7 (21,9)	9 (17,3)	327 (24,6)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	4,6 ± 2,0	6,2 ± 2,0	<i>NF</i>	<i>NF</i>	<i>0,07</i>		
Groupage							
<i>A+</i>	88 (34,1)	92 (35,6)	180 (34,9)				
<i>A-</i>	13 (5,0)	7 (2,7)	20 (3,9)				
<i>AB+</i>	10 (3,9)	10 (3,9)	20 (3,9)				
<i>AB-</i>	2 (0,8)	3 (1,2)	5 (1,0)	<i>NF</i>	<i>0,88</i>	<i>NF</i>	<i>NF</i>
<i>B+</i>	39 (15,1)	32 (12,4)	71 (13,8)				
<i>B-</i>	4 (1,6)	4 (1,6)	8 (1,6)				
<i>O+</i>	93 (36,0)	101 (39,1)	194 (37,6)				
<i>O-</i>	9 (3,5)	9 (3,5)	18 (3,5)				

Tableau I bis : Suite

Entre les deux groupes, il n'y avait pas de différence significative en terme de groupe sanguin des patientes ($p=0,88$), de consommation de tabac avant et pendant la grossesse (respectivement 16,3 % vs 19,0 % ; $p=0,65$ et 7,8 % vs 12,4 % ; $p=0,11$).

3.2 Antécédents maternels

3.2.1 Antécédents médicaux

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%) 10 780(100)	p- value	OR	IC à 95%
IMC avant grossesse	257 (100)	257 (100)	514 (100)	10 780(100)			
<18,5 kg/m ²	22 (8,6)	14 (5,4)	36 (7,0)	627 (5,8)	0,63	NF	NF
18,5-24,9	142 (55,3)	153 (59,5)	295 (57,4)	6 117 (56,8)			
25-29,9	64 (24,9)	59 (23,0)	123 (23,9)	2 481 (23,0)			
30-34,9	18 (7,0)	21 (8,2)	39 (7,6)	1 013 (9,4)			
≥35	11 (4,2)	10 (3,9)	21 (4,1)	542 (5,0)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	24,1 ±5,0	24,3 ±4,8	NF	NF	0,64		
Prise de poids pendant grossesse	257 (100)	252 (100)	509 (100)	10 753 (100)			
<5kg	21 (8,2)	24 (9,5)	45 (8,8)	831 (7,7)	0,53	NF	NF
5 à 9,9	51 (19,8)	40 (15,9)	91 (17,9)	2 000 (18,6)			
10 à 12,9	45 (17,5)	52 (20,6)	97 (19,1)	2 580 (24,0)			
13 à 15,9	51 (19,8)	48 (19,1)	99 (19,4)	2 390 (22,2)			
16 à 19,9	42 (16,4)	51 (20,2)	93 (18,3)	1 746 (16,3)			
≥20	47 (18,3)	37 (14,7)	84 (16,5)	1 206 (11,2)	0,54		
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	13,5 ±6,9	13,2 ±6,8	NF	12,5 ±6,2			
Prise poids selon norme fonction IMC	257 (100)	252 (100)	509 (100)				
<i>Oui</i>	84 (32,7)	78 (31,0)	162(31,8)	NF	0,75	1,08	0,75-1,57
<i>Non</i>	173 (67,3)	174 (69,0)	347 (68,2)				
Diabète préexistant				12 014 (100)			
<i>Oui</i>	3 (1,2)	4 (1,6)	7 (1,4)	65 (0,6)	>0,9999	0,75	0,04-2,47
<i>Non</i>	255 (98,8)	254 (98,4)	509 (98,6)	11 949 (99,4)			
Hépatite							
<i>Oui</i>	6 (2,3)	4 (1,6)	10 (1,9)	NF	0,75	1,51	0,42-5,42
<i>Non</i>	252 (97,3)	254 (98,4)	506 (98,1)				
Pathologie thyroïdienne							
<i>Oui</i>	14 (5,4)	16 (6,2)	30 (5,8)	NF	0,85	0,88	0,41-1,82
<i>Non</i>	244 (94,6)	242 (93,8)	486(94,2)				
Anémie chronique							
<i>Oui</i>	22 (8,5)	2 (0,8)	24 (4,7)	NF	<0,0001	11,93	2,78-51,29
<i>Non</i>	236 (91,5)	256 (99,2)	492 (95,3)				

Tableau II : Antécédents maternels des cohortes « cas » et « témoins »

Parmi les antécédents médicaux, seule la présence d'anémie chronique présentait une différence significative (8,5 % vs 0,8 % ; $p < 0,001$) entre les groupes.

3.2.2 Antécédents chirurgicaux

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	p- value	OR	IC à 95%
Chirurgie bariatrique						
<i>Oui</i>	17 (6,6)	5 (1,9)	22 (4,3)	0,02	3,57	1,30-9,81
<i>Non</i>	241 (93,4)	253 (98,1)	494 (95,7)			
Type de chirurgie	17 (100)	5 (100)	22 (100)			
<i>Bypass</i>	6 (35,3)	4 (80,0)	10 (45,5)	0,21	0,14	0,01-1,51
<i>Sleeve</i>	11 (64,7)	1 (20,0)	12 (54,5)			
Chirurgie bariatrique ≤12 mois	14 (100)	4 (100)	18 (100)			
<i>Oui</i>	2 (14,3)	1 (25)	3 (16,7)	>0,9999	0,5	0,03-7,54
<i>Non</i>	12 (85,7)	3 (75)	15 (83,3)			

Tableau III : Antécédents chirurgicaux des cohortes « cas » et « témoins »

Le groupes « cas » comprenait significativement plus de patientes ayant eu recours à une chirurgie bariatrique (6,6 % vs 1,9 % ; $p=0,02$). Néanmoins, il n'existait aucune différence significative sur le type de chirurgie effectué, ni sur le délai entre la chirurgie et la grossesse.

3.2.3 Antécédents obstétricaux

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total n % 516 (100)	ENP / DREES 06 n (%)	p- value	OR	IC à 95%
Gestité				DREES 06			
< 4	174 (67,4)	207 (80,2)	381 (73,8)	85 %	0,001	1,96	1,31-2,93
≥ 4	84 (32,6)	51 (19,8)	135 (26,2)	15 %			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	3,0 ± 1,7	2,5 ± 1,6	/		<0,001		
Gestité				DREES 06			
< 3	115 (44,6)	158 (61,2)	273 (52,9)	68,1%	<0,001	1,97	1,38-2,79
≥ 3	143 (55,4)	100 (38,8)	243 (47,1)	31,9			
Gestité				DREES 06			
< 2	54 (20,9)	89 (34,5)	143 (27,7)	35,7%	<0,001	1,99	1,34-2,95
≥ 2	204 (79,1)	169 (65,5)	373 (72,3)	64,3%			
Parité				12 033 (100)			
Nullipare	77 (29,8)	127 (49,2)	204 (39,5)	4 974 (41,3)	<0,00001	2,28	1,59-3,27
Multipare	181 (70,2)	131 (50,8)	312 (60,5)	7 059 (58,7)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	1,3 ± 1,1	0,8 ± 1,1			<0,00001		
Parité (multipare)	181 (100)	131 (100)	312 (100)				
< 2	85 (33,0)	83 (32,2)	168 (53,8)	NF	0,006	0,51	0,32-0,81
≥ 2	96 (37,2)	48 (18,6)	144 (46,2)				
Parité (multipare)	181 (100)	131 (100)	312 (100)				
< 3	146 (80,7)	111 (84,7)	257 (82,4)	NF	0,44	0,75	0,41-1,37
≥ 3	35 (19,3)	20 (15,3)	55 (17,6)				
Parité (multipare)	181 (100)	131 (100)	312 (100)				
< 4	171 (94,5)	124 (94,7)	295 (94,6)	NF	0,85	1,04	0,38-2,80
≥ 4	10 (5,5)	7 (5,3)	17 (5,4)				
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	1,8 ± 0,94	1,6 ± 1,0	NF		0,12		
Grossesse rapprochée (≤24 mois)	177 (100)	126 (100)	303 (100)				
0	21 (11,9)	26 (20,6)	47 (15,5)		NF		
≥ 1	156 (88,1)	100 (79,4)	256 (84,5)		0,055	1,93	1,03-3,62
≥ 2	79 (44,6)	44 (34,9)	123 (40,6)		NS	1,50	0,94-2,41
≥ 3	32 (18,1)	16 (12,7)	48 (15,8)	NF	NS	1,52	0,79-2,90
≥ 4	14 (7,9)	6 (4,8)	20 (6,6)		NS	1,72	0,64-4,60
≥ 5	7 (4,0)	0 (0)	7 (2,3)		0,04	/	/
≥ 6	3 (1,7)	0 (0)	3 (1,0)		NS	/	/
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	1,6 ± 1,2	1,3 ± 1,0	NF		0,01		
Nombre fausse couche	204 (100)	170 (100)	374 (100)				
0	128 (62,7)	99 (58,2)	227 (60,7)				
1	57 (27,9)	54 (31,8)	111 (29,7)	NF	0,50	/	/
2	15 (7,4)	16 (9,4)	31 (8,3)				
≥ 3	4 (2,0)	1 (0,6)	5 (1,3)				
Nombre IVG	204 (100)	170 (100)	374 (100)	12 022 (100)			
0	148 (72,5)	122 (71,8)	270 (72,2)	10 196 (84,8)			
1	38 (18,6)	33 (19,4)	71 (19,0)	1 445 (12,0)			
2	12 (5,9)	9 (5,3)	21 (5,6)	290 (2,4)	0,98	/	/
≥ 3	6 (2,9)	6 (3,5)	12 (3,2)	91 (0,8)			
Antécédent césarienne	181 (100)	131 (100)	312 (100)				
Oui	42 (23,2)	23 (17,6)	65 (20,8)	NF	0,29	/	/
Non	139 (76,8)	108 (82,4)	247 (79,2)				

Tableau IV : Antécédents obstétricaux des cohortes « cas » et « témoins »

La proportion de patientes avec une gestité ≥ 4 était significativement plus marquée dans le groupe « cas » (32,6 % vs 19,8 %, $p=0,001$). La multiparité était également plus importante

dans le groupe « cas » (70,2 % vs 50,8 % ; $p=0,0001$).

3.2.4 Antécédents d'allaitement maternel

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	p- value	OR	IC à 95%
AM grossesses précédentes	148 (100)	106 (100)	254 (100)			
<i>Oui</i>	74 (50,0)	43 (40,6)	117 (46,1)	0,17	1,47	0,89-2,43
<i>Non</i>	74 (50,0)	63 (59,4)	137 (53,9)			
AM précédent + primipare	85 (100)	83 (100)	168 (100)			
<i>Oui</i>	53 (62,4)	43 (51,8)	96 (57,1)	0,22	1,54	0,83-2,85
<i>Non</i>	32 (37,6)	40 (48,2)	72 (42,9)			
AM précédent + multipare	96 (100)	48 (100)	144 (100)			
<i>Oui</i>	54 (56,3)	25 (52,1)	79 (54,9)	0,77	1,18	0,59-2,37
<i>Non</i>	42 (43,7)	23 (47,9)	65 (45,1)			
AM précédent prolongé >24mois	74 (100)	43 (100)	117 (100)			
<i>Oui</i>	6 (8,1)	1 (2,3)	7 (6,0)	0,39	3,71	0,43-31,86
<i>Non</i>	68 (91,9)	42 (97,7)	110 (94,0)			

Tableau V : Antécédents d'allaitement maternel des cohortes « cas » et « témoins »

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'allaitement maternel durant la grossesse précédente.

3.3 Suivi de la grossesse actuelle

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	p- value	OR	IC à 95%
Début de suivi à l'Archet						
<i>T1</i>	22 (8,5)	14 (5,4)	36 (7,0)	0,002		
<i>T2</i>	84 (32,6)	122 (47,3)	206 (39,9)			
<i>T3</i>	152 (58,9)	122 (47,3)	274 (53,1)	0,01	1,60	1,13-2,26
Grossesse obtenue par FIV						
<i>Oui</i>	6 (2,3)	11 (4,3)	17 (3,3)	0,32	0,53	0,19-1,47
<i>Non</i>	252 (97,7)	247 (95,7)	499 (96,7)			
Déni de grossesse						
<i>Oui</i>	16 (6,2)	9 (3,5)	25 (4,8)	0,22	1,83	0,79-4,22
<i>Non</i>	242 (93,8)	249 (96,5)	491 (95,2)			
	16 (100)	9 (100)	25 (100)			
<i>91-174 jours (T2)</i>	11 (68,8)	5 (55,6)	16 (64,0)	0,81	1,76	0,33-9,51
<i>175-293 jours (T3)</i>	5 (31,2)	4 (44,4)	9 (36,0)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>	160,7 ±39,3	157,1 ±45,2	/	0,85		
Grossesse mal suivie						
<i>Oui</i>	7 (2,7)	2 (0,8)	9 (1,7)	0,18	3,57	0,73-17,35
<i>Non</i>	251 (97,3)	256 (99,2)	507 (98,3)			
Cystite						
<i>Oui</i>	24 (9,3)	9 (3,5)	33 (6,4)	0,01	2,84	1,29-6,23
<i>Non</i>	234 (90,7)	249 (96,5)	483 (93,6)			
Mycose						
<i>Oui</i>	62 (24,0)	34 (13,2)	96 (18,6)	0,002	2,08	1,32-3,30
<i>Non</i>	196 (76,0)	224 (86,8)	420 (81,4)			
PV+ Streptocoque B						
<i>Oui</i>	16 (6,2)	13 (5,0)	29 (5,6)	0,70	1,25	0,59-2,65
<i>Non</i>	242 (93,8)	245 (95,0)	487 (94,4)			
Patientes VIH						
<i>Oui</i>	2 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)	0,50	2,01	1,84-2,20
<i>Non</i>	256 (99,2)	258 (100)	514 (99,6)			
Syphilis						
<i>Oui</i>	5 (1,9)	0 (0)	5 (1,0)	0,06	11,2	0,61-203,9
<i>Non</i>	253 (98,1)	258 (100)	511 (99,0)			

Tableau VI : Suivi de grossesse des cohortes « cas » et « témoins »

Concernant le début du suivi des patientes dans l'établissement de l'étude, 58,9 % vs 47,3 % ($p=0,01$) avaient commencé leur suivi de grossesse dans le service au troisième trimestre, contre 32,6 % vs 47,3 % au deuxième trimestre et 8,5 % vs 5,4 % au premier trimestre.

Le groupe « cas » présentait plus de dénis de grossesse sans que cela soit significatif. Il y avait dans le groupe « cas » près de 2,8 fois plus de cystite (9,3 % vs 3,5 % ; $p=0,01$), et près de deux fois plus de mycose (24 % vs 13,2 % ; $p=0,01$).

3.3.1 Pathologies spécifiques à la grossesse

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Étude n % 516 (100)	ENP n (%)	p- value	OR	IC à 95 %
Pathologies de grossesse							
<i>HTA gravidique</i>	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)	241 (2,0)	NS	/	/
<i>Pré-éclampsie</i>	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)	/	NS	/	/
<i>Menace d'accouchement prématuré</i>	13 (5,0)	10 (3,9)	23 (4,5)	572 (4,8)	NS	/	/
<i>Rupture prématurée des membranes</i>	1 (0,4)	8 (3,1)	9 (1,7)	/	0,037	0,12	0,02-0,98
<i>Cholestase gravidique</i>	1 (0,4)	4 (1,6)	5 (1,0)	/	NS	/	/
<i>Hyperémésis gravidarum</i>	2 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)	/	0,499	2,01	1,84-2,20
<i>DGNID</i>	22 (8,5)	28 (10,8)	50 (9,6)	1 365 (11,4)	NS	/	/
<i>DGID</i>	9 (3,4)	7 (2,7)	16 (3,1)	565 (4,7)	NS	/	/
<i>Thrombopénie physio fin grossesse</i>	4 (1,6)	2 (0,8)	6 (1,2)	/	NS	/	/
<i>COVID pendant la grossesse</i>	7 (2,7)	12 (4,7)	19 (3,7)	678 (5,7)	NS	/	/
<i>Protéinurie isolée</i>	13 (5,0)	1 (0,4)	14 (2,7)	/	0,002	13,6	2,01-581,7
<i>Métrorragies, Placenta praevia</i>	2 (0,8)	6 (2,3)	8 (1,6)	/	NS	/	/
<i>Pathologie du liquide amniotique</i>	6 (2,3)	4(1,6)	10 (1,9)	/	NS	/	/
<i>Anomalie poids écho singleton</i>	15 (5,8)	17 (6,6)	32 (6,2)	1 574 (13,9)	NS	/	/

Tableau VII : Pathologies gravidiques des cohortes « cas » et « témoins »

Dans le groupe « cas », la protéinurie isolée (5,0 % vs 0,4 % ; $p=0,002$) était significativement plus représentée.

Il y avait significativement plus de rupture prématurée des membranes dans le groupe « témoins » (0,4 % vs 3,1 % ; $p=0,04$).

3.3.2 Variables biologiques

		Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	p-value	OR	IC à 95%
Ferritine à T1	<i>Oui</i>	207 (100) 114 (55,1)	225 (100) 115 (51,1)	432 (100) 229 (53,0)	<i>0,47</i>	1,17	0,80-1,71
	<i>Non</i>	93 (44,9)	110 (48,9)	203 (47,0)			
	<i>≤ 12</i>	114 (100) 65 (57,0)	115 (100) 19 (16,5)	229 (100) 84 (36,7)	<i><0,00001</i>	6,70	3,62-12,41
	<i>>12</i>	49 (43,0)	96 (83,5)	145 (63,3)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>		18,2 ± 21,7	50,8 ± 47,6	/	<i><0,00001</i>		
Ferritine à T2	<i>Oui</i>	222 (100) 151 (68,0)	239 (100) 140 (58,6)	461 (100) 291 (63,1)	<i>0,05</i>	1,51	1,03-2,20
	<i>Non</i>	71 (32,0)	99 (41,4)	170 (36,9)			
	<i>≤ 12</i>	151 (100) 139 (92,1)	140 (100) 53 (37,9)	291 (100) 192 (66,0)	<i><0,00001</i>	19,01	9,62-37,59
	<i>>12</i>	12 (7,9)	87 (62,1)	99 (34,0)			
<i>Moyenne ± Ecart-type</i>		7,2 ± 7,18	18,3 ± 15,85	/	<i><0,00001</i>		
Hémoglobine T1	<i>Oui</i>	207 (80,2)	225 (87,2)	432 (83,7)	<i>0,04</i>	0,60	0,37-0,96
	<i>Non</i>	51 (19,8)	33 (12,8)	84 (16,3)			
	<i>Moyenne ± Ecart-type</i>		11,4 ± 1,2	12,8 ± 0,94	/	<i><0,00001</i>	
Hémoglobine T2	<i>Oui</i>	222 (86,0)	239 (92,6)	461 (89,3)	<i>0,02</i>	0,49	0,27-0,88
	<i>Non</i>	36 (14,0)	19 (7,4)	55 (10,7)			
	<i>Moyenne ± Ecart-type</i>		9,5 ± 0,98	12,1 ± 0,76	/	<i><0,00001</i>	
Hb accouchement/T3	<i>Oui</i>	234 (90,7)	248 (96,1)	482 (93,4)	<i>0,02</i>	0,39	0,18-0,84
	<i>Non</i>	24 (9,3)	10 (3,9)	34 (6,6)			
	<i>Moyenne ± Ecart-type</i>		10,6 ± 1,06	12,4 ± 0,84	/	<i><0,00001</i>	
T1 Hb <11 + Ferritine <30	<i>Oui</i>	114 (100) 35 (30,7)	115 (100) 0 (0)	229 (100) 35 (15,3)	<i><0,00001</i>	103,1	6,2-1706,2
	<i>Non</i>	79 (69,3)	115 (100)	194 (84,7)			
T1 Hb ≥11 + CCMH <32	<i>Oui</i>	207 (100) 20 (9,7)	225 (100) 10 (4,4)	432 (100) 30 (6,9)	<i>0,05</i>	2,30	1,05-5,04
	<i>Non</i>	187 (90,3)	215 (95,6)	402 (93,1)			
T1 Hb <11 + VGM <80	<i>Oui</i>	207 (100) 27 (13,0)	225 (100) 0 (0)	432 (100) 27 (6,3)	<i><0,00001</i>	68,7	4,1-1134,2
	<i>Non</i>	180 (87,0)	225 (100)	405 (97,3)			
T1 Hb ≥11 + VGM <80	<i>Oui</i>	207 (100) 21 (10,1)	225 (100) 8 (3,6)	432 (100) 29 (6,7)	<i>0,01</i>	3,06	1,33-7,08
	<i>Non</i>	186 (89,9)	217 (96,4)	403 (93,3)			
T1 Hb ≥11 + VGM <80 + CCMH <32	<i>Oui</i>	207 (100) 7 (3,4)	225 (100) 0 (0)	432 (100) 7 (1,6)	<i>0,006</i>	/	/
	<i>Non</i>	200 (96,6)	225 (100)	425 (98,4)			
T1 Hb ≥11 + Ferritine ≥12	<i>Oui</i>	114 (100) 30 (26,3)	115 (100) 15 (13,0)	229 (100) 45 (19,7)	<i>0,02</i>	2,38	1,20-4,72
	<i>Non</i>	84 (73,7)	100 (87)	184 (80,3)			
T1 Hb ≥11 + Ferritine <12	<i>Oui</i>	114 (100) 33 (28,9)	115 (100) 19 (16,5)	229 (100) 52 (22,7)	<i>0,04</i>	2,06	1,09-3,89
	<i>Non</i>	81 (71,1)	96 (83,5)	177 (77,3)			
T2 Hb <10,5 + Ferritine <30	<i>Oui</i>	151 (100) 139 (92,1)	139 (100) 0 (0)	290 (100) 139 (47,9)	<i><0,00001</i>	3113,6	182,6-53104,9
	<i>Non</i>	12 (7,9)	139 (100)	151 (52,1)			
T3 Hb <11 + Ferritine <30	<i>Oui</i>	63 (100) 46 (73,0)	44 (100) 0 (0)	107 (100) 46 (43,0)	<i><0,00001</i>	236,5	13,8-4052,0
	<i>Non</i>	17 (27,0)	44 (100)	61 (57,0)			

Tableau VIII : Variables biologiques des cohortes « cas » et « témoins »

Il n'existait pas de différence concernant le dosage de la ferritine au premier trimestre de grossesse (55,1 % vs 51,1 % ; $p=0,47$), néanmoins il existait une différence sur le taux de cette

ferritine.

Dans le groupe « cas » environ sept fois plus de patientes avaient déjà un taux $\leq 12 \mu\text{g/L}$ (57,0 % vs 16,5 % ; $p < 0,001$). Cette tendance se retrouvait également au deuxième trimestre de grossesse (92,1 % vs 37,9 % ; $p < 0,00001$).

Le taux moyen d'hémoglobine était significativement moindre au premier trimestre de grossesse dans le groupe « cas » ($11,4 \text{ g/dL} \pm 1,2$ vs $12,8 \pm 0,9$; $p < 0,0001$). Cette observation se retrouvait également au deuxième trimestre de grossesse avec un taux moyen de $9,5 \text{ g/dL} \pm 0,98$ vs $12,1 \text{ g/dL} \pm 0,76$; $p < 0,0001$.

3.3.3 Supplémentations durant la grossesse

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%)	p-value	OR	IC à 95%
Multi-vitamines de grossesse							
<i>Oui</i>	73 (28,3)	133 (51,6)	206 (39,9)	NF	$< 0,00001$	0,37	0,26-0,53
<i>Non</i>	185 (71,7)	125 (48,4)	310 (60,1)				
Supplémentation en fer per os							
<i>Oui</i>	176 (68,2)	159 (61,6)	335 (64,9)	NF	0,14	1,34	0,93-1,92
<i>Non</i>	82 (31,8)	99 (38,4)	181 (35,1)				
Molécule per os connue	156 (100)	125 (100)	281 (100)				
<i>Inofer 100 mg</i>	53 (34,0)	66 (52,8)	119 (42,3)				
<i>Tardyféron B9</i>	22 (14,1)	5 (0,5)	27 (9,6)				
<i>Tardyféron 80 mg</i>	54 (34,6)	24 (19,2)	78 (27,8)				
<i>Tardyféron 50 mg</i>	1 (0,7)	4 (3,2)	5 (1,8)	NF	$< 0,001$	/	/
<i>Fero-grad 500</i>	6 (3,8)	9 (7,2)	15 (5,3)				
<i>Fumafer 66 mg</i>	5 (3,2)	2 (1,6)	7 (2,5)				
<i>Timoférol 50 mg</i>	15 (9,6)	15 (1,2)	30 (10,7)				
Observance supplémentation	176 (100)	159 (100)	335 (100)				
<i>Oui</i>	151 (85,8)	158 (99,4)	309 (92,2)	NF	$< 0,00001$	0,04	0,005-0,29
<i>Non</i>	25 (14,2)	1 (0,6)	26 (7,8)				
Motif mauvaise observance	25 (100)	1 (100)	26 (100)				
<i>Troubles digestifs</i>	12 (48,0)	1 (100)	13 (50,0)	NF	1	/	/
<i>Oubli</i>	13 (52,0)	0 (0)	13 (50,0)				
Terme supplémentation IV							
<i>0-90 jours (T1)</i>	0 (0)						
<i>91-174 jours (T2)</i>	10 (3,9)	/	/	/	/	/	/
<i>175-293 jours (T3)</i>	248 (96,1)						
<i>Moyenne \pm Ecart-type</i>	243,2 \pm 32,9						
Effets indésirables injection							
<i>ARCF de type ralentissement</i>	3 (1,2)						
<i>Malaise vagal</i>	1 (0,4)						
<i>Prurit avec douleur thoracique</i>	1 (0,4)	/	/	/	/	/	/

Tableau IX : Supplémentations gravidiques des cohortes « cas » et « témoins »

La cohorte « cas » bénéficiait d'une supplémentation de vitamines de grossesse systématique moins importante (28,3 % vs 51,6 % ; $p < 0,001$), sans différence concernant la supplémentation pour le fer per os (68,2 % vs 61,6 % ; $p = 0,14$), mais avec une différence significative sur la molécule de fer per os utilisée ($p < 0,001$). Cependant 14,2 % vs 0,6 % ($p < 0,001$) déclaraient

une mauvaise observance à cette supplémentation.

Ont été signalés comme effets indésirables post administration de Ferinject® : aucun choc anaphylactique, un malaise vagal, un prurit avec douleur thoracique et trois anomalies du rythme cardiaque foetal sans conséquence sur le fœtus.

3.4 Issue de la grossesse d'un point de vue maternel

3.4.1 Mode de début de travail

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%) 11 657 (100)	p- value	OR	IC 95%
Mode de mise en travail							
<i>Travail spontané</i>	157 (60,9)	168 (65,1)	325 (63,0)	7 686 (65,9)	0,36	0,83	0,58-1,19
<i>Déclenchement</i>	77 (29,8)	59 (22,9)	136 (26,3)	3 111 (26,7)			
<i>Césarienne avant travail</i>	24 (9,3)	31 (12,0)	55 (10,7)	860 (7,4)	0,39	0,75	0,43-1,32
Nullipare	77 (100)	127 (100)	204 (100)				
<i>Travail spontané</i>	49 (63,6)	85 (66,9)	134 (65,7)				
<i>Déclenchement</i>	26 (33,8)	31 (24,4)	57 (27,9)	NF	0,12	/	/
<i>Césarienne avant travail</i>	2 (2,6)	11 (8,7)	13 (6,4)				
Multipare	181 (100)	131 (100)	312 (100)				
<i>Travail spontané</i>	108 (59,7)	83 (63,4)	191 (61,2)				
<i>Déclenchement</i>	51 (28,1)	28 (21,4)	79 (25,3)	NF	0,35	/	/
<i>Césarienne avant travail</i>	22 (12,2)	20 (15,1)	42 (13,5)				
Motif césarienne programmée	24 (100)	31 (100)	55 (100)				
<i>Présentation podalique</i>	3 (12,5)	12 (38,7)	15 (27,3)		0,06		
<i>Présentation transverse</i>	1 (4,2)	0 (0)	1 (1,8)				
<i>Utérus cicatriciel</i>	19 (79,1)	10 (32,4)	29 (52,7)		0,001	7,98	2,3 – 27,6
<i>Utérus polomyomateux</i>	1 (4,2)	0(0)	1 (1,8)				
<i>Placenta accreta recouvrant</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)	NF			
<i>Grossesse triple</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)				
<i>Cholestase</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)				
<i>Antécédent périnée complet</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)				
<i>Pathologie maternelle</i>	0 (0)	2 (6,5)	2 (3,6)				
<i>Oligoamnios</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)				
<i>RCIU et ano doppler</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)				
<i>ARCF</i>	0 (0)	1 (3,2)	1 (1,8)				
Motif déclenchement	77 (100)	59 (100)	136 (100)				
<i>Terme dépassé</i>	34 (44,2)	22 (37,3)	56 (41,2)				
<i>Diabète</i>	13 (16,9)	11 (18,6)	24 (17,6)				
<i>ARCF</i>	5 (6,5)	2 (3,4)	7 (5,1)	NF	0,86	/	/
<i>Rupture prématurée membranes</i>	13 (16,9)	14 (23,7)	27 (19,9)				
<i>Macrosomie</i>	4 (5,2)	3 (5,1)	7 (5,1)				
<i>Autre</i>	8 (10,3)	7 (11,9)	15 (11,0)				

Tableau X : Mode de début de travail des cohortes « cas » et « témoins »

Il n'y avait pas de différence significative de mode de début de travail toute parité confondue, ni de motif pour les déclenchements toute parité confondue ($p=0,86$), ni de motif pour les césariennes en urgence ($p=0,64$).

3.4.2 Mode d'accouchement

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%)	p- value	OR	IC à 95%
Mode d'accouchement				12 284 (100)			
<i>Voie basse</i>	181 (70,2)	150 (58,1)	331 (64,1)	8 126 (66,2)	<i>0,01</i>	/	/
<i>Voie basse instrumentale</i>	30 (11,6)	50 (19,4)	80 (15,5)	1 529 (12,4)			
<i>Césarienne</i>	47 (18,2)	58 (22,5)	105 (20,3)	2 629 (21,4)			
Nullipare	77 (100)	127 (100)	204 (100)				
<i>Voie basse</i>	42 (54,5)	58 (45,6)	100 (49,0)				
<i>Voie basse instrumentale</i>	22 (28,6)	43 (33,9)	65 (31,9)	NF	<i>0,47</i>	/	/
<i>Césarienne</i>	13 (16,9)	26 (20,5)	39 (19,1)				
Multipare	181 (100)	131 (100)	312 (100)				
<i>Voie basse</i>	139 (76,8)	92 (70,2)	231 (74,0)				
<i>Voie basse instrumentale</i>	8 (4,4)	7 (5,3)	15 (4,8)	NF	<i>0,43</i>	/	/
<i>Césarienne</i>	34 (18,8)	32 (24,4)	66 (21,2)				
Motif césarienne en urgence	2 (100)	11 (100)	13 (100)				
<i>ARCF</i>	2 (100)	5 (45,5)	7 (53,8)				
<i>Hématome sous capsulaire</i>	0 (0)	1 (9,1)	1 (7,7)	NF	<i>0,64</i>	/	/
<i>Chorioamniotite</i>	0 (0)	1 (9,1)	1 (7,7)				
<i>Echec déclenchement, stagnation</i>	0 (0)	4 (36,3)	4 (30,8)				
Motif VB instrumentale	30 (100)	50 (100)	80 (100)				
<i>ARCF</i>	16 (53,3)	32 (64,0)	48 (60,0)	NF	<i>0,38</i>	/	/
<i>Non progression présentation</i>	14 (46,7)	16 (32,0)	30 (37,5)				
<i>Pathologie maternelle</i>	0 (0)	2 (4,0)	2 (2,5)				

Tableau XI : Mode d'accouchement des cohortes « cas » et « témoins »

Le mode d'accouchement différait significativement entre les deux groupes : 18,2 % vs 22,5 % ($p=0,01$) de césarienne toute parité confondue sans différence de motif de césarienne.

3.4.3 Post-partum

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	p-value	OR	IC à 95%
Hémorragie du post-partum						
<i>Oui</i>	19 (7,4)	15 (5,8)	34 (6,6)	0,59	1,29	0,64-2,59
<i>Non</i>	239 (92,6)	243 (94,2)	482 (93,4)			
Mode de correction post HPP	19 (100)	15 (100)	34 (100)	0,04	/	/
<i>Per os</i>	9 (47,4)	2 (13,3)	11 (32,4)			
<i>Vénofer IV</i>	7 (36,8)	6 (40,0)	13 (38,2)			
<i>CGR</i>	2 (10,5)	1 (6,7)	3 (8,8)			
<i>aucune</i>	1 (5,3)	6 (40,0)	7 (20,6)			
Anémie en post-partum				<0,00001	16,75	8,49-33,04
<i>Oui</i>	104 (40,3)	10 (3,9)	114 (22,1)			
<i>Non</i>	154 (59,7)	248 (96,1)	402 (77,9)			
Correction en post-partum				<0,00001	13,54	8,87-20,67
<i>Oui</i>	210 (81,4)	63 (24,4)	273 (52,9)			
<i>Non</i>	48 (18,6)	195 (75,6)	243 (47,1)			
Supplémentation per os	210 (100)	63 (100)	273 (100)	0,54	1,52	0,59-3,87
<i>Oui</i>	194 (92,4)	56 (88,9)	250 (91,6)			
<i>Non</i>	16 (7,6)	7 (11,1)	23 (8,4)			
Supplémentation Vénofer®	210 (100)	63 (100)	273 (100)	0,53	0,63	0,23-1,72
<i>Oui</i>	13 (6,2)	6 (9,5)	19 (7,0)			
<i>Non</i>	197 (93,8)	57 (90,5)	254 (93,0)			
Supplémentation CGR	210 (100)	63 (100)	273 (100)	<0,9999	0,90	0,09-8,79
<i>Oui</i>	3 (1,4)	1 (1,6)	4 (1,5)			
<i>Non</i>	207 (98,6)	62 (98,4)	269 (98,5)			
Endométrite en post-partum				0,22	5,08	0,59-43,77
<i>Oui</i>	5 (1,9)	1 (0,4)	6 (1,2)			
<i>Non</i>	253 (98,1)	257 (99,6)	510 (98,8)			

Tableau XII : Caractéristiques du post-partum des cohortes « cas » et « témoins »

Les mères du groupe « cas » étaient plus anémiées en post-partum (40,3 % vs 3,9 % ; $p < 0,00001$), sans différence significative de survenue d'HPP. Il existait une différence concernant la correction des anémies en post partum sans majoration des transfusions sanguines (1,4 % vs 1,6 % ; $p > 0,99$), ni de la supplémentation de fer par intraveineux (6,2 % vs 9,5 % ; $p = 0,53$), ni de la supplémentation de fer per os (92,4 % vs 88,9 % ; $p = 0,54$).

3.5 Issue de la grossesse d'un point de vue néonatal

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%)	p- value	OR	IC à 95%
Sexe	266 (100)	267 (100)	533 (100)	11 838(100)			
<i>Féminin</i>	124 (46,6)	144 (54,0)	268 (50,3)	5 695 (48,1)	0,11	0,75	0,53- 1,05
<i>Masculin</i>	142 (53,4)	123 (46,0)	265 (49,7)	6 143 (51,9)			
Prématuré : 30-36+6 SA	266 (100)	268 (100)	534 (100)	12 468 (100)			
<i>Oui</i>	4 (1,5)	24 (9,0)	28 (5,2)	779 (7,0)	0,0001	0,16	0,05- 0,45
<i>Non</i>	262 (98,5)	244 (91,0)	506 (94,8)	11 689 (93,0)			
Morphotype du NN	266 (100)	267 (100)	533 (100)				
<i>Eutrophe</i>	247 (92,9)	254 (95,1)	501 (94,0)	NF	0,03	/	/
<i>Macrosome</i>	11 (4,1)	2 (0,8)	13 (2,4)				
<i>Hypotrophe</i>	8 (3,0)	11 (4,1)	19 (3,6)				
Poids de naissance	266 (100)	267 (100)	533 (100)	12 506 (100)			
<1500 g	0 (0)	4 (1,5)	4 (0,8)	147 (1,2)	0,01	/	/
1500-3999	238 (89,5)	248 (92,9)	486 (91,1)	11 471 (91,7)			
≥4000	28 (10,5)	15 (5,6)	43 (8,1)	888 (7,1)			
Moyenne ± Ecart-type	3371,5 ±479,1	3148,9 ±580,7	/		<0,00001		
pH artériel	256 (100)	255 (100)	511 (100)	10 901 (100)			
<7,00	3 (1,1)	1 (0,4)	3 (0,7)	75 (0,7)	0,30	/	/
7,00-7,15	13 (5,1)	20 (7,8)	33 (6,5)	1002 (9,2)			
>7,15	240 (93,8)	234 (91,8)	474 (92,8)	9 824 (90,1)			
Moyenne ± Ecart-type	7,27 ±0,08	7,28 ±0,08	/		0,05		
pH veineux	204 (100)	214 (100)	418 (100)				
<7,00	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,2)		0,18	/	/
7,00-7,15	3 (1,5)	8 (3,7)	11 (2,6)	NF			
>7,15	200 (98,0)	206 (96,3)	406 (97,2)				
Moyenne ± Ecart-type	7,3 ±0,07	7,3 ±0,07	/		0,36		
Lactates	251 (100)	251 (100)	502 (100)				
≥ 8	10 (4,0)	10 (4,0)	20 (4,0)	NF	0,82	1	0,41- 2,45
< 8	241 (96,0)	241 (96,0)	482 (96,0)				
Moyenne ± Ecart-type	3,3 ±1,7	3,9 ±2,1	/		0,0003		
Apgar à 1 min	266 (100)	267 (100)	533 (100)				
<7	20 (7,5)	40 (15,0)	60 (11,3)	NF	0,02	/	/
8-9	57 (21,4)	55 (20,6)	112 (21,0)				
10	189 (71,1)	172 (64,4)	361 (67,7)				
Moyenne ± Ecart-type	8,9 ±2,1	9,4 ±1,4	/		0,008		
Apgar à 5 min	265 (100)	267 (100)	532 (100)	12 026 (100)			
< 7	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (0,8)	297 (2,5)	0,39	/	/
8-9	6 (2,3)	10 (3,7)	16 (3,0)	824 (6,8)			
10	258 (97,3)	254 (95,2)	512 (96,2)	10 905 (90,7)			
Moyenne ± Ecart-type	9,9 ±0,25	9,9 ±0,76	/	/	0,10		
Taille du nouveau-né	254 (100)	232 (100)	486 (100)	11 099 (100)			
≤47 cm	26 (10,2)	48 (20,7)	71 ()	2 172 (19,6)	0,01	/	/
48-49 cm	75 (29,5)	67 (28,9)	142 ()	3 431 (30,9)			
50-51cm	101 (39,8)	82 (35,3)	183 ()	3 846 (34,6)			
≥52 cm	52 (20,5)	35 (15,1)	87 ()	1 650 (14,9)			
Périmètre crânien NN	251 (100)	235 (100)	486 (100)	11 474 (100)			
≤32cm	9 (3,6)	15 (6,4)	24 (4,9)	1 238 (10,8)	0,06	/	/
33 cm	31 (12,4)	47 (20,0)	78 (16,1)	1 995 (17,4)			
34 cm	86 (34,3)	72 (30,6)	158 (32,5)	3 095 (27,0)			
35 cm	65 (25,8)	59 (25,1)	124 (25,5)	2 857 (24,9)			
≥36 cm	60 (23,9)	42 (17,9)	102 (21,0)	2 289 (19,9)			

Tableau XIII : Caractéristiques néonatales des cohortes « cas » et « témoins »

	Cas n (%) 258 (100)	Témoins n (%) 258 (100)	Total Etude n % 516 (100)	ENP n (%)	p- value	OR	IC à 95%
Transfert de l'enfant	266 (100)	267 (100)	533 (100)	11 956 (100)			
<i>Oui</i>	6 (2,3)	24 (9,0)	30 (5,6)	1 309 (10,9)	<i>0,001</i>	0,23	0,09- 0,58
<i>Non</i>	260 (97,7)	243 (91,0)	503 (94,4)	10 647 (89,1)			
Motif du transfert de l'enfant	6 (100)	24 (100)	30 (100)	1 309 (100)			
<i>Prématurité ou hypotrophie</i>	0 (0)	14 (58,3)	14 (46,6)	668 (51,0)			
<i>Détresse respiratoire</i>	2 (33,3)	6 (25,0)	8 (26,7)	361 (27,6)	<i>0,02</i>	/	/
<i>Suspicion d'infection</i>	2 (33,3)	2 (8,3)	4 (13,3)	96 (7,3)			
<i>Anomalie congénitale</i>	1 (16,7)	1 (4,2)	2 (6,7)	86 (6,6)			
<i>Autre</i>	1 (16,7)	1 (4,2)	2 (6,7)	291 (22,2)			
Pathologie cardiaque	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	8 (3,0)	3 (1,1)	11 (2,1)	NF	<i>0,22</i>	2,74	0,71- 10,44
<i>Non</i>	258 (97,0)	265 (98,9)	523 (97,9)				
Fossette sacro coccygienne	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	10 (3,8)	11 (4,1)	21 (3,9)	NF	<i>0,99</i>	0,91	0,38- 2,19
<i>Non</i>	256 (96,2)	257 (95,9)	513 (96,1)				
Tâche mongoloïde	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	11 (4,1)	6 (2,2)	17 (3,2)	NF	<i>0,32</i>	1,88	0,69- 5,17
<i>Non</i>	255 (95,9)	262 (97,8)	517 (96,8)				
Ictère néonatal	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	7 (2,6)	7 (2,6)	14 (2,6)	NF	<i>0,80</i>	1	0,35- 2,91
<i>Non</i>	259 (97,4)	261 (97,4)	520 (97,4)				
Écoulement œil	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	5 (1,9)	1 (0,4)	6 (1,1)	NF	<i>0,21</i>	5,12	0,59- 44,07
<i>Non</i>	261 (98,1)	267 (99,6)	528 (98,9)				
Adaptation vie extra utérine	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Bonne adaptation</i>	236 (88,7)	224 (83,6)	460 (86,1)	NF	<i>0,11</i>	0,65	0,39- 1,07
<i>Mauvaise adaptation</i>	30 (11,3)	44 (16,4)	74 (13,9)				
Anomalie des OGE	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	2 (0,01)	6 (2,2)	8 (1,5)	NF	<i>0,29</i>	0,33	0,03- 1,88
<i>Non</i>	264 (0,99)	262 (97,8)	526 (98,5)				
Pert de poids >10%	266 (100)	268 (100)	534 (100)				
<i>Oui</i>	10 (3,8)	12 (4,5)	22 (4,1)	NF	<i>0,84</i>	0,83	0,35- 1,96
<i>Non</i>	256 (96,2)	256 (95,5)	512 (95,9)				

Tableau XIV : Pathologies néonatales des cohortes « cas » et « témoins »

Le taux de prématurité était plus important dans le groupe « témoins » (1,5 % vs 9,0 % ; $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence sur les gazométries au cordon.

En terme d'Apgar < 7 à une minute de vie, on avait 7,5 % vs 15 % ($p = 0,02$). Néanmoins, seul trois enfants du groupe "témoins" avait un Apgar < 7 à cinq minutes de vie.

Il existait une différence significative en terme de transfert en réanimation/néonatalogie (2,3 % vs 9,0 % ; $p = 0,001$), notamment pour prématurité. Il n'y avait pas de différence en terme d'ictère néonatal (2,6 % vs 2,6 % ; $p = 0,80$), de pathologie cardiaque (3,0 % vs 1,1 % ; $p = 0,22$), de fossette sacro-coccygienne (3,8 % vs 4,1 % ; $p = 0,99$), de tâche mongoloïde (4,1 % vs 2,2 % ; $p = 0,32$), d'écoulement d'œil (1,9 % vs 0,4 % ; $p = 0,21$).

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'adaptation à la vie extra-utérine : 11,3 % vs 16,4 % ($p = 0,11$) avait eu une mauvaise adaptation immédiate; ni de survenue d'anomalie des OGE (0,01 % vs 2,2 % ; $p = 0,29$) ; ni de perte de poids supérieur à 10 % du poids de naissance en maternité (3,8 % vs 4,5 % ; $p = 0,84$) ; ni de périmètre crânien ($p = 0,06$).

4. DISCUSSION

4.1 Analyse de l'étude

4.1.1 Forces

La plupart des études montrent les facteurs de risques généraux chez les femmes enceintes pour tous types d'anémie ferriprive. Les études comparatives sont actuellement basées sur la comparaison de l'efficacité des différents traitements de l'anémie. A notre connaissance, il s'agit donc de la première étude comparative des femmes enceintes anémiées corrigées par IV par carboxymaltose ferrique avec des femmes non anémiées pendant leur grossesse.

Peu recherché dans les études, l'impact de la gestité dans la survenue d'anémie corrigée par IV semble un argument intéressant à étudier. C'est pourquoi, le calcul du nombre de sujets nécessaire à notre étude est basé sur la gestité dans les Alpes-Maritimes selon la DREES [28].

Notre population de femmes corrigées par IV pendant la grossesse est comparable à celle de l'ENP 2021. Elle représente 2,7 % des accouchées au CHU de Nice et 2,8 % en France selon l'ENP 2021 [3].

Le choix des critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion permet d'avoir une meilleure représentativité de la population générale. Les grossesses multiples exclues de nombreuses études font parties de nos critères d'inclusion afin de connaître leur influence sur la survenue d'anémie corrigée par IV. Les hémoglobinopathies et coagulopathies souvent associées à l'origine ethnique, sont connues pour être à risque majeur d'anémies corrigées par IV. L'exclusion des patientes atteintes d'hémoglobinopathies et coagulopathies permet de mettre en évidence l'influence réelle de l'origine ethnique sur la survenue d'anémie corrigée par IV. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont souvent associées à une intolérance et malabsorption du fer par voie orale. Il est recommandé de les supplémenter directement en fer parentérale. (grade AE) [24]. Ce facteur de risque d'anémie corrigée par IV étant déjà connu, ces patientes sont exclues de notre étude.

Les variables recueillies sont les plus exhaustives possibles pour répondre précisément à cette étude comparative. Il n'y a pas d'étude rigoureuse et contrôlée de la correction d'anémie par Vénofer® chez la femme enceinte [29]. Il est donc recommandé de les supplémenter en première intention par du Ferinject® en milieu hospitalier. C'est pourquoi, notre étude inclut uniquement les patientes corrigées par Ferinject®.

L'utilisation de données rétrospectives sur ces trois dernières années permet d'avoir un regard sur une longue période avec une prise en charge selon le même protocole (Annexe

IV) [10].

4.1.2 Biais et limites

Cette étude peut comporter des biais inhérents à toute étude rétrospective unicentrique (manque de représentativité par exemple). Cependant ce biais semble relativement limité dans la mesure où les résultats recueillis sont relativement similaires à ceux de l'ENP 2021.

Le suivi de grossesse ne s'effectue pas en totalité au CHU de Nice. 58,9 % vs 47,3 % des patientes y commencent leur suivi au troisième trimestre. Ce suivi multiple (ville et hôpital) favorise les différences de prise en charge entre praticiens. Il est donc essentiel d'uniformiser les pratiques et le lien ville/hôpital pour permettre une meilleure prise en charge des anémies dans un temps optimisé.

Les résultats tiennent compte d'un recueil de données déclaratif, donc subjectif. Certaines variables sont recueillies sur des questions posées directement aux patientes et donc potentiellement biaisées (antécédents ou consommation de produits toxiques). Il y a aussi des données manquantes ou insuffisamment précisées. Aucune donnée concernant le régime alimentaire des patientes n'est précisée dans les dossiers. Néanmoins, une couverture des besoins en fer chez la femme enceinte est acquise à la condition d'une ration alimentaire suffisante (> 2 000 Kcal) et variée, sans exclusion des aliments d'origine animale [14]. Pour les végétariennes/végétaliennes, l'alimentation doit être accompagnée d'une supplémentation médicamenteuse [15], d'où l'importance de ce questionnaire. Aucune donnée n'est renseignée sur les saignements pré-conceptionnels : troubles du cycle, menstruations abondantes, ménorragies préexistantes, âge des ménarches. Pourtant, il est décrit comme facteur de risque d'anémie ferriprive [11,12,18,19,20].

L'étude ne prend pas en compte le mode de vie des patientes (mariée, en couple, célibataire), ni les activités professionnelles du partenaire. Leur prise en compte aurait peut-être permis une meilleure identification de l'impact de la précarité sur la survenue d'anémie corrigée par IV.

Afin de pouvoir valider ou invalider les hypothèses de travail émises, il est indispensable de confronter les principaux résultats obtenus à la littérature.

4.2 Interprétations des résultats

4.2.1 Comparaison de la population totale de l'étude à celle de l'ENP 2021

D'après la littérature, les grossesses multiples sont un facteur de risque d'anémie ferriprive de tout type [11,12,18,19,20]. Dans notre étude, elles ne sont pas considérées comme à

risque significatif d'anémie ferriprive corrigée par IV. Même si notre population est quasi similaire à la population de l'ENP 2021 [3] avec 96,5 % vs 98,3 % de singleton.

La cohorte « cas » a une moyenne d'âge de 28,6 ans vs 30,6 ans dans la cohorte « témoins » ($p < 0,0001$), avec une différence significative entre nos populations jeunes chez les « cas » (< 20 ans 66,7 % vs 21,4 % $p = 0,006$). Cela est conforme aux études de la littérature qui définissent l'âge jeune comme un facteur de risque d'anémie du fait du mode de vie, de possible troubles du cycle et de carences nutritionnelles. Il n'y a pas de différence significative entre nos deux groupes pour les femmes plus âgées, contrairement à la littérature qui retrouve chez les âges extrêmes un risque d'anémie plus élevé [11,12,18,19,20].

Les catégories socio-professionnelles révèlent un indice de précarité significativement révélateur d'un risque d'anémie corrigée par IV, tout comme les couvertures sociales de nos patientes. 43 % des « cas » vs 32,2 % des « témoins » sont sans activité professionnelle ($p = 0,01$) ; 23,5 % vs 11,8 % bénéficie de la PUMA ($p = 0,003$). Ceci est cohérent avec la littérature qui identifie le bas niveau socio-économique comme facteur de risque d'anémie ferriprive de tout type [11,12,18,19,20].

Le CHU de Nice semble accueillir plus de patientes originaires d'Afrique du Nord. Ici, on compte en effet 34,9 % de patiente originaire d'Afrique du Nord contre 7,4 % en France selon l'ENP 2021 [3]. Dans les études, les hémoglobinopathies associées à un facteur ethnique favorisent la survenue d'une anémie : les populations du bassin africain et du pourtour méditerranéen sont plus à risque [11,12,18,19,20,30,31]. Or, notre population « cas » originaire d'Afrique du Nord est significativement plus à risque d'avoir une anémie ferriprive corrigée par IV (43,7 % vs 26,1 % $p < 0,0001$ OR 2,19 IC 95 % [1,51-3,18]), c'est sans lien avec une hémoglobinopathie ou coagulopathie puisque c'est un facteur d'exclusion.

Le tabac est décrit comme un facteur de risque d'anémie ferriprive lors de la grossesse. Selon l'OMS, le taux d'hémoglobine varie en fonction des habitudes tabagiques [5]. Cela est dû au fait que le tabac est un facteur de carence en vitamine C. Or, la vitamine C permet une meilleure absorption du fer, ce qui est indispensable à la production d'hémoglobine [31]. Ici, la consommation de tabac avant et pendant la grossesse n'est pas un facteur de risque d'anémie corrigée par IV. Pourtant la consommation de notre population totale est quasiment similaire à celle de l'ENP 2021 [3] : 17,6 % vs 20,4 % des patientes ont consommé du tabac avant la grossesse et 10,1 % vs 12,1 % pendant la grossesse.

4.2.2 Caractéristiques médicales de la population

4.2.2.1 Antécédents médicaux

La répartition de l'IMC dans notre population est comparable à celle de l'ENP 2021 : 57,4 % de notre population a un IMC dit normal (entre 18,5-24,9 kg/m²) vs 56,8 % [3]. Un IMC bas est décrit comme un facteur favorisant une anémie ferriprive dans la littérature [11,12,18,19,20]. Néanmoins, dans notre étude, un IMC bas ou même élevé n'a pas été retrouvé comme un facteur de risque de survenue d'anémie ferriprive corrigée par IV ($p=0,63$). Il n'y a pas de différence significative entre nos deux groupes concernant la prise de poids recommandé en fonction de leur IMC initial ($p=0,75$). Ce n'est donc pas un facteur de risque d'anémie corrigée par IV. La régularité de prise de poids a-t-elle une influence sur la survenue d'anémie corrigée par IV ?

Les troubles endocriniens tels que l'hypothyroïdie et le diabète pré existant sont considérés comme des facteurs de risque d'anémie ferriprive [11,12,18,19,20]. Dans notre étude, 1,4 % de la population totale vs 0,6 % dans l'ENP 2021 a un diabète pré existant. Contrairement à la littérature, un diabète pré existant ($p>0,999$) et une hypothyroïdie ($p=0,85$) ne sont pas des facteurs de risque de survenue d'anémie corrigée par IV.

Les hépatites ne sont pas décrites dans la littérature comme facteurs de risques d'anémie ferriprive. Néanmoins, le foie joue un rôle dans le cycle du fer. Pour rappel il stocke et récupère le fer [6]. Notre étude montre que la présence d'une hépatite guérie ou non n'a pas d'impact sur la survenue d'anémie corrigée par IV ($p=0,85$).

Les antécédents d'anémie ferriprive ou chronique sont décrits comme facteurs favorisant la survenue d'anémie ferriprive pendant la grossesse [11,12,18,19,20]. Les résultats de notre étude concordent : 8,5 % des « cas » vs 0,8 % des « témoins » ont des antécédents d'anémie chronique ($p<0,0001$).

4.2.2.2 Antécédents chirurgicaux

Les antécédents de chirurgies bariatriques de tous types sont considérés comme à risque majeur de carence nutritionnel notamment de carence martiale et donc comme facteur favorisant la survenue d'anémie ferriprive [11,12,18,19,20]. Selon le CNGOF, le bypass est plus à risque d'entraîner une anémie que la sleeve puisqu'il s'agit d'une chirurgie de malabsorption. Ici, tout type de chirurgie bariatrique est considéré comme un facteur de risque d'anémie ferriprive corrigée par IV ($p=0,002$). Selon BARIA-MAT, le délai recommandé avant de débiter une grossesse après une chirurgie bariatrique est de minimum 12 mois, en période de stabilité pondérale et avec une supplémentation en fer, acide folique, calcium, vitamines D et

B12. Ce délai est majoritairement dû au risque de déficit nutritionnel engendré par la chirurgie, et aux comorbidités maternelles liées à l'obésité [32]. A contrario, dans notre étude le délai depuis la chirurgie et le début de la grossesse n'influence pas la survenue d'anémie ferriprive corrigée par IV ($p > 0,999$).

4.2.2.3 Antécédents obstétricaux

Dans la littérature, la grande multiparité (> 3 enfants) est reconnue comme un facteur favorisant l'anémie ferriprive [11,12,18,19,20]. Cependant, rien n'est spécifié concernant la gestité. L'ENP 2021 ne la mentionne pas [3]. La DREES des Alpes-Maritimes [28] révèle une gestité ≥ 4 chez 15 % des patientes du département contre 26,2 % de notre population totale. Dans notre étude, la proportion de patientes ayant une gestité ≥ 4 est de 32,6 % de la cohorte « cas » vs 19,8 % de la cohorte « témoins ». La gestité ≥ 4 influence de façon significative la survenue d'une anémie corrigée par IV ($p = 0,001$). Aucune influence significative n'est constatée de la parité ≥ 4 sur la correction par IV de l'anémie ($p = 0,85$). Au final, les résultats montrent ici que la gestité multiple ≥ 4 semble impacter de manière plus importante les données biologiques que la parité pourtant citée comme facteur de risque essentiel dans la littérature, comme l'a soulevé V.Battesti dans son étude [20].

Les grossesses rapprochées sont considérées comme des situations à risque obstétrical. Cela est essentiellement dû à l'augmentation du risque de métrorragies au dernier trimestre et d'anémie, et à un état maternel pré-conceptionnel déjà carencé en fer et acide folique [33]. Notre étude confirme ce risque avec une majoration de la survenue d'anémie ferriprive corrigée par IV chez les patientes « cas » dès leur première grossesse rapprochée ($p = 0,05$).

Le nombre d'IVG dans notre population totale est de 72,2 % contre 84,8 % dans l'ENP 2021 [3]. Ici, le nombre d'IVG n'est pas un facteur de risque d'anémie corrigée par IV ($p = 0,98$), tout comme le nombre de fausses couches ($p = 0,50$).

4.2.2.4 Antécédents d'allaitement maternel

L'allaitement maternel prolongé est un facteur favorisant la survenue d'anémie ferriprive [11,12,18,19,20]. Il n'a pas été retrouvé dans notre étude. L'allaitement maternel lors des grossesses précédentes toutes parités confondues ($p = 0,17$) et l'allaitement prolongé soit supérieur à 24 mois ($p = 0,39$) n'influencent pas la survenue d'anémie corrigée par IV.

4.2.3 Suivi de la grossesse

La majorité des grossesses commence à être suivie dans le service à partir du troisième

trimestre : 58,9 % des « cas » vs 47,3 % des « témoins » ($p=0,01$). La tardiveté du suivi au CHU est un facteur favorisant une anémie ferriprive corrigée par IV. Peut-être est-ce dû à la différence de prise en charge ville/hôpital ?

Dans notre étude, 6,2 % des « cas » ont découvert leur grossesse tardivement contre 7,3 % pour l'ENP 2016 (donnée non calculée dans l'ENP 2021). Les grossesses de découverte tardive sont souvent des grossesses à risque, et plus fréquentes dans les populations de faible milieu socio-économique, en situation de précarité [34]. Pourtant, la découverte tardive n'est pas ici un facteur de risque de survenue d'anémie corrigée par IV ($p=0,22$) et cela peu importe le terme de la découverte ($p=0,81$).

L'anémie est connue pour favoriser les infections (comme l'endométrite) [5]. Cependant, aucune étude n'a encore évalué la corrélation de la survenue de cystite, mycose et du portage de streptocoque B pendant la grossesse, avec la survenue d'anémie corrigée par IV. Notre étude est donc la première à mettre en relation l'anémie corrigée par IV pendant la grossesse et l'augmentation du risque de mycoses ($p=0,002$) et de cystites ($p=0,01$). En revanche il ne semble pas exister de lien avec le portage du streptocoque B vaginal lors de la grossesse ($p=0,70$).

4.2.3.1 Pathologies spécifiques à la grossesse

Contrairement à littérature [6,7,11,12,14,18,19,27], la correction par IV de patientes anémiées ne survient pas plus dans un contexte d'HTA gravidique 0,8 % vs 0,4 % ($p>0,99$), de pré-éclampsie 0,4 % vs 0,8 % ($p>0,99$), de cholestase gravidique 0,4 % vs 1,6 % ($p=0,18$), d'hyperémésis gravidarum 0,8 % vs 0 % ($p=0,50$), de diabète gestationnel tout type confondu 12 % vs 13,6 % ($p=0,69$), de thrombopénie de fin de grossesse 1,6 % vs 0,8 % ($p=0,69$), hémorragique (métorragies, placenta praevia) 0,8 % vs 2,3 % ($p=0,29$). A l'inverse des études, les femmes anémiées corrigées par IV n'ont pas plus de risque de faire une menace d'accouchement prématuré 5,0 % vs 3,9 % ($p=0,67$), de rompre prématurément les membranes 0,4 % vs 3,1 %, de pathologie du liquide amniotique notamment d'oligoamnios (2,3 % vs 1,6 % $p=0,75$), de suspicion échographique d'anomalie de poids à type de RCIU, petit poids pour l'âge gestationnel, macrosome (5,8 % vs 6,6 % $p=0,86$).

La présence de protéinurie isolée semble être une conséquence des anémies ferriprives corrigées par IV mais n'est pas décrite dans la littérature (5,0 % vs 0,4% OR 13,6 IC 95 % [2,01-581,7] $p=0,002$). Les critères d'exclusions de l'étude ne portent pas sur les pathologies de la grossesse et n'ont exclues aucun terme d'accouchement ce qui a permis d'analyser avec exactitude la survenue de pathologie de la grossesse dans chaque cohorte.

4.2.3.2 L'exploration des variables biologiques

Les recommandations françaises sur le diagnostic d'une carence martiale, émises par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale en 1996 [6], précisent que l'anémie ferriprive est :

- toujours arégénérative : l'exploration ne comporte pas les réticulocytes ;
- jamais liée à une pathologie centrale : pas d'intérêt à réaliser un myélogramme ;
- de même présentation biologique qu'une thalassémie, mais dans un contexte particulier.

Ainsi, il est nécessaire d'explorer le métabolisme du fer avant de réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une pathologie de l'hémoglobine.

Selon la HAS [6], en France, les marqueurs du métabolisme du fer à doser pour rechercher une carence en fer sont :

- en première intention, la ferritine sérique : une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer, et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas ;
- uniquement si besoin : doser le fer sérique et la transferrine conjointement pour déterminer le coefficient de saturation de la transferrine (situations d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique et en cas d'incertitude diagnostique avec le dosage de la ferritine). Dans ces situations, un coefficient de saturation de la transferrine très bas (discordant avec une ferritine non basse) peut aider au diagnostic d'une carence martiale.

Toxique sous sa forme libre, le fer est lié à la transferrine dans la circulation sanguine. Une supplémentation en fer trop élevée par rapport aux taux de transferrine peut être délétère [6]. C'est pourquoi avant d'être corrigées avec une forte dose par IV, les femmes ont un dosage du taux de récepteur à la transferrine et du coefficient de saturation de la transferrine. C'est également pour cette raison, qu'il nous est impossible de comparer entre nos deux groupes, les valeurs des réticulocytes, du coefficient de saturation de la transferrine, du taux de fer sérique et du taux de récepteur à la transferrine.

Selon les recommandations du CNGOF de 1996 [14] et de la HAS de 2016 [13], le dépistage de l'anémie :

- peut se faire en début de grossesse : à la première consultation en cas de facteurs de risque (milieu social défavorisé, régime végétarien, grossesse rapprochée) et/ou symptômes ;
- est obligatoire lors de la consultation du sixième mois.

Une éventuelle anémie est alors à explorer et à traiter sans retard (grade B). Une recherche d'hémoglobine anormale est effectuée pour les populations à risque originaires d'Afrique, du bassin méditerranéen, des Antilles et/ou ayant des antécédents familiaux [22]. Du fait de l'obligation de l'hémogramme au sixième mois, on retrouve dans notre population des chiffres

en adéquation avec l'application de ces recommandations : 89,3 % des « cas » ont eu un hémogramme au premier trimestre de grossesse contre 83,7 % au deuxième trimestre.

A l'international, les recommandations convergent majoritairement vers le fait que les femmes enceintes doivent avoir un dépistage précoce et systématique dès la première consultation et à 28 SA via un dosage de l'hémoglobine en première intention [6] (Annexe III).

La carence en fer se traduit d'abord par une diminution des réserves en fer, soit de la ferritine [9]. C'est pourquoi lors de la suspicion de carence en fer, il est recommandé en France de faire en première intention un hémogramme avec un dosage de la ferritine pour connaître le statut carenciel ou non de la patiente en fer [10]. A l'international, les recommandations décrivent le dosage de la ferritine comme le test le plus sensible qui permet à lui seul de dépister une carence martiale [6] (Annexe III). Certes le nombre de patientes n'ayant pas eu de ferritine au premier trimestre dans les deux groupes n'a pas permis de conclure à une différence significative. Néanmoins, pour les patientes ayant eu ce dosage, 28,9 % vs 16,5 % ont une ferritine < 12 µg/L ($p=0,04$) malgré une hémoglobine dans la norme. Il serait donc intéressant de demander un hémogramme avec un dosage de la ferritine aux patientes dès le premier trimestre.

Selon le CNGOF, le diagnostic de la carence martiale repose sur une ferritine plasmatique inférieure à 12 µg/L et de manière encore plus spécifique sur une augmentation des récepteurs de la transferrine (> 8,5 mg/L) [14]. Sachant que le taux de récepteur à la transferrine permettrait de quantifier la carence martiale à la différence de la ferritine dont le taux reste bas quelque soit son importance [35], ne serait-il pas intéressant de doser ce taux afin d'adapter de façon plus précise la posologie du traitement, qu'il soit préventif ou curatif ?

Selon les recommandations du réseau Méditerranée : une anémie ferriprive concerne 90 % des anémies des femmes enceintes, et se définit biologiquement de la façon suivante :

- Ferritine < 12 µg/L ou < 30 µg/L si inflammation
- Microcytaire : VGM < 80 fL
- réticulocytes < 100 000 /mL : Arégénérative.

Les examens complémentaires de première intention sont donc le dosage des réticulocytes avec plus ou moins une électrophorèse de l'hémoglobine selon l'origine si VGM < 75 fL ou en seconde intention en l'absence de carence martiale [10]. Ici, on constate qu'au premier trimestre malgré une hémoglobine ≥ 11 g/dL, 3,4 % des « cas » vs 0 % des « témoins » ont déjà un VGM < 80 fL et un CCMH < 32 g/dL ($p=0,006$). Il serait intéressant de prendre en compte ces deux valeurs biologiques : VGM et CCMH bas comme des critères prédictifs dès le premier trimestre d'une anémie corrigée par IV.

Concernant le choix des données biologiques sélectionnées, l'hématocrite n'a pas été

prise en compte. En effet dans les variables à prendre en compte dans l'évaluation d'une anémie ferriprive, il n'est pas mentionné que l'hématocrite en soit un facteur prédictif [6]. L'hématocrite correspond au pourcentage du volume occupé par les globules rouges par rapport au volume total du sang [36]. Ainsi, le Volume Globulaire Moyen et le CCMH étant l'indice globulaire calculé en divisant la valeur du dosage de l'hémoglobine par la valeur de l'hématocrite varient simultanément à une variation de l'hématocrite.

4.2.3.3 *Les suppléments au cours de la grossesse*

Selon la HAS, il est inutile de proposer systématiquement des compléments ferriques aux femmes enceintes [22]. A contrario, la revue Cochrane 2021, mentionne qu'une supplémentation quotidienne en fer pourrait augmenter les taux d'hémoglobine et réduire le risque d'anémie ferriprive [23]. Dans notre étude, 68,2 % des « cas » vs 61,6 % des « témoins » ont eu une supplémentation de fer per os lors de leur grossesse. C'est-à-dire que 61,6 % des patientes non anémiées durant leur grossesse ont bénéficié d'une supplémentation de fer per os, hors recommandations françaises actuelles, en prévention d'une éventuelle anémie. Ceci laisse place à l'interrogation sur une supplémentation systématique des femmes enceintes par du fer per os.

Les réserves maternelles en fer (estimées à environ 500 mg en l'absence de carence préalable) sont rapidement mobilisées. Cela entraîne un effondrement physiologique de la ferritine plasmatique et donc des réserves en fer, dès la fin du deuxième trimestre [15]. C'est pourquoi, il serait intéressant de proposer à toutes les femmes une supplémentation de fer per os dès la fin du premier trimestre. Et cela en ne négligeant pas le fait que la supplémentation en fer présente des effets indésirables majoritairement digestifs chez presque 25 % des patientes [19]. Depuis 2017, l'OMS recommande une supplémentation orale quotidienne dès le début de grossesse de 30 à 60 mg de fer élémentaire et 0,4 mg d'acide folique afin de prévenir l'anémie maternelle [37]. Les recommandations américaines des *centers for diseases control and prevention* (CDC) et de *l'American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) préconisent un apport de 15 à 30 mg/j de fer, dès la première visite prénatale pour toutes femmes, en prévention de l'anémie et pour maintenir un taux d'hémoglobine stable [38,39].

Sachant que le groupe « témoins » présente moins de mauvaise observance soit 0,6 % contre 14,2 % des « cas » ($p < 0,00001$). Aucune différence de prescription de supplémentation de fer per os n'est constatée chez nos deux populations ($p = 0,14$). Néanmoins, il existe une différence significative concernant les molécules de fer prescrites entre nos deux groupes ($p < 0,001$) : majoritaire de l'Inofer 100 mg pour nos « témoins » (34 % vs 52,8 %) et Tardyféron 80 mg chez les « cas » (34,6 % vs 19,2 %). La mauvaise observance du traitement per os peut

être une des raisons pour laquelle cette correction n'a pas fonctionné. Cela peut être également dû au dosage des différentes molécules de fer per os. Mais, la prise de fer per os pour nos patientes « cas » s'est-elle faite avant ou après la mise en place de l'anémie biologique : soit dans un but préventif ou curatif ?

Sachant que 28,3 % des « cas » vs 51,6 % des « témoins » ont eu une supplémentation avec des vitamines de grossesse ($p < 0,0001$), l'association d'un traitement préventif de fer per os associé à une supplémentation vitaminique, n'est-elle pas la solution pour éviter toute anémie ?

La revue Cochrane 2018 décrit le remplacement de la supplémentation en fer et acide folique par des micronutriments multiples comme réduisant le risque d'anémie maternelle au troisième trimestre au Royaume-Uni [40].

En connaissant la toxicité du fer libre [6], si l'on passe à une supplémentation per os systématique, il est important d'intégrer un dosage pré-traitement du coefficient de saturation de la transferrine. Cela permet de s'assurer de la disponibilité d'un taux de transferrine correct pour une supplémentation en toute sécurité.

Selon la littérature, le traitement par carboxymaltose ferrique est recommandé uniquement au deuxième et troisième trimestre [25]. Nos résultats sont en corrélation : 3,9 % de corrections au deuxième trimestre et 96,1 % au troisième trimestre. Une correction tardive, après 36 SA, est-elle réellement utile ? L'érythropoïèse, soit la formation du globule rouge dans la moelle osseuse, s'effectue en sept jours [41]. Une supplémentation IV en fin de grossesse est donc bénéfique en supposant que l'accouchement ne survienne pas dans la semaine suivant la supplémentation.

En vue d'une potentielle supplémentation systématique, il est important de comparer le coût global de ces deux prises en charge : une supplémentation de fer préventive per os vs curative IV. Selon l'ENP 2021, 93,4 % de la population française pèse plus de 50 kg avant la grossesse [3]. Selon le protocole du réseau [10], il faut deux flacons de 10 ml de Ferinject® soit 1138,58 euros par patiente [42]. Or, actuellement il existe un forfait pour toute hospitalisation de jour s'élevant à 1000 euros pour tout acte compris par patiente. Pour la supplémentation per os, cela dépend de la molécule choisie et de la posologie. Parmi les plus utilisées au CHU de Nice, pour six mois, à la dose d'un comprimé par jour pour du préventif, le coût par patiente s'élève en moyenne à 19 euros : [43]

- Timoférol® 50 mg : 12 euros
- Inofer® 100 mg : 36 euros
- Tardyféron® B9 : 18 euros

- Tardyféron® 50 mg : 18 euros
- Tardyféron® 80 mg : 24 euros
- Fumafer® 66 mg : 6 euros
- Fero-grad® 105 mg : 18 euros

Selon l'ENP 2021, 340 patientes ont été supplémentées par IV ce qui correspond à 340 000 euros. Si toutes les patientes (11 951) étaient supplémentées en fer per os, cela coûterait 227 069 euros, sans prendre en compte que certaines molécules ne sont pas ou uniquement partiellement remboursées. Cette différence n'est pas négligeable. Sachant que l'instauration du traitement dans un but préventif a pour objectif de diminuer le coût des patientes corrigées par IV. Au niveau économique, une supplémentation per os en préventif est probablement également avantageuse.

4.2.4 Issue de la grossesse d'un point de vue maternel

4.2.4.1 Mode de début de travail

Aucun impact de l'anémie maternelle corrigée par IV n'est observé sur le mode de mise en travail toute parité confondue ($p=0,36$). Pourtant, la mise en travail spontanée de notre population totale (63 %) est comparable à celle de l'ENP 2021 (65,9 %) [3]. Aucun impact de l'anémie maternelle corrigée par IV n'est retrouvé sur le motif du déclenchement ($p=0,86$). Il y a plus de césariennes programmées pour utérus cicatriciel : 79,1 % des « cas » vs 32,4 % des « témoins » ($p=0,014$). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a plus d'antécédent de césarienne dans notre cohorte « cas » 23,2 % que dans notre cohorte « témoins » 17,6 % ($p=0,29$).

4.2.4.2 Mode d'accouchement

Le mode d'accouchement de notre population totale est comparable à celui de l'ENP 2021 : 64,1 % vs 66,2 % ont accouché par voie basse, 15,5 % vs 12,4 % ont accouché par voie basses instrumentales et 20,3 % vs 21,4 % ont eu une césarienne [3]. Dans la littérature, il est décrit que l'anémie entraîne une augmentation de la fatigabilité, avec une diminution des performances physiques [7,11,12,18,19,27]. Pourtant, entre nos deux populations 70,2 % des « cas » vs 58,1 % des « témoins » ont accouché par voie basse ($p=0,01$). La correction d'une anémie par IV ne semble pas avoir un impact négatif sur l'issue de l'accouchement toute parité confondue.

4.2.4.3 Post-partum

Il est décrit que l'anémie augmente le risque d'infections dans le post-partum

[7,11,12,18,19,27]. Pour autant, dans notre étude, l'anémie corrigée par IV n'augmente pas le risque d'endométrite en post-partum ($p=0,22$).

Selon le CNGOF, l'anémie du post-partum n'est pas liée au statut martial au cours du troisième trimestre [14]. 40,3 % des patientes corrigées par IV vs 3,9 % des témoins sont anémiées dans le post-partum ($p<0,00001$), sans qu'il n'y ait plus d'HPP dans le groupe « cas » que dans le groupe « témoins » ($p=0,59$). Une correction par fer en post-partum reste significativement plus élevée dans le groupe « cas » ($p<0,0001$).

Contrairement à la littérature [7,11,12,18,19,27], il n'y a pas plus de risque de transfusion sanguine en post partum si les patientes ont eu une anémie anténatale : 1,4 % des « cas » vs 1,6 % des « témoins ». Cependant, le mode de correction en post-partum post HPP est significativement différente ($p=0,04$) : la correction par fer IV pendant la grossesse induit plus de correction per os et de transfusion après une HPP qu'une patiente sans anémie durant sa grossesse.

4.2.5 Issue de la grossesse d'un point de vue néonatal

Notre population fœtale totale est comparable à celle de l'ENP 2021, 49,7 % de garçons dans notre étude pour 51,9 % dans l'ENP 2021 [3].

Comparés à la littérature [7,11,12,18,19,27], les nouveau-nés de patientes anémiées corrigées par IV n'ont pas plus de risque de prématurité (1,5 % des « cas » vs 9 % des « témoins »), ni de présenter un état néonatal non rassurant (pH artériel $< 7,00$ chez 1,1 % des cas vs 0,4 % des témoins ; pH veineux $< 7,00$ chez 0,5 % des cas vs 0 % des témoins), ni de mauvaise adaptation extra-utérine (7,5 % des cas vs 15 % des témoins ont un apgar < 7 à 1 min ; 2,3 % vs 9 % des témoins sont transférés) ; ni d'ictère néonatal (2,6 % cas vs 2,6 % témoins). Les motifs de transfert sont majoritairement la détresse respiratoire ou la suspicion d'infection dans le groupe « cas » et la prématurité dans le groupe « témoins » ($p=0,02$).

Il est décrit que l'anémie est un facteur de risque d'hypotrophie fœtale [7,11,12,18,19,27]. Or, dans notre étude, les nouveau-nés de femmes corrigées par IV ont plus tendance à être macrosome que ceux des patientes sans anémie ($p=0,03$) et à avoir une taille dans les normes supérieures (23,9 % des nouveau-nés « cas » vs 17,9 % des nouveau-nés « témoins » ont une taille supérieure ou égale à 36 cm, $p=0,01$). Les études chez l'animal montrent que le fer libéré par Ferinject® peut traverser la barrière placentaire et que son utilisation durant la grossesse peut avoir un impact sur le développement du squelette chez le fœtus [44]. Dans notre étude, cet impact n'est pas retrouvé.

4.3 Validation des hypothèses

Hypothèse principale : « Le profil des femmes anémiées corrigées par Ferinject® présente des caractéristiques qui peuvent être identifiées afin de prévenir cette anémie et une correction IV tardive » est confirmée.

Hypothèse secondaire : « La correction d'une anémie par Ferinject® a une morbi-mortalité per partum maternelle et néonatale mesurable » est confirmée d'un point de vue maternel. En effet, les femmes corrigées par IV lors de leur grossesse ne développent pas dans cette étude plus de pathologies gravidiques, hormis une sensibilité majorée aux infections urinaires et génitales. La morbidité maternelle se prolonge dans les suites de couches avec un risque d'anémie en post-partum majoré.

A contrario, concernant la morbi-mortalité néonatale, l'hypothèse est non confirmée. Les résultats sont en totale contradiction avec la littérature actuelle.

4.4 Perspectives cliniques

D'après les recherches de l'étude présente, il semble intéressant de :

- faire un hémogramme systématique dès la première consultation avec si possible un dosage de la ferritine afin de permettre une prise en charge plus précoce ;
- inclure dans les dossiers obstétricaux une question sur les régimes alimentaires ;
- prendre en compte un VGM et CCMH bas, comme critères prédictifs d'une anémie corrigée par IV dès le premier trimestre ;
- compléter de façon systématique en fer per os en préventif dès la fin du premier trimestre à dose minimale.

4.5 Perspectives de recherche

Il semble intéressant de :

- étendre cette étude aux femmes hospitalisées en grossesse pathologique qui ont eu recours à une correction IV par une autre molécule : le Vénofer®. Cette prise en compte permettra de connaître de façon globale l'impact des pathologies devant être hospitalisées sur la survenue d'anémie corrigée par IV ;
- mener cette étude de façon multicentrique, à l'échelle nationale afin de savoir si les critères démontrés sont nationaux ou uniquement régionaux ;
- mener une étude sur l'influence de l'anémie sur le microbiote ;
- prendre en compte la régularité de prise de poids dans nos deux populations afin de savoir si cela a une influence sur la survenue d'anémie corrigée par IV.

4.6 Perspectives publicatoires

Cette étude a été présentée au congrès « Paris Santé Femme 2023 » en tant que poster commenté et e-poster (Annexe V et VI). Des résumés seront fournis aux congrès suivants :

- épidémiologie clinique EPICLIN 2023
- Société Française de Médecine Périnatale 2024
- Assise des Sages-femmes 2024
- Collège national des Sages-femmes 2024

5. CONCLUSION

D'après cette étude, les femmes anémiques corrigées dès le deuxième trimestre de grossesse par Ferinject® présentaient des facteurs de risques spécifiques, différents de ceux que décrivait la littérature pour la survenue de tous types d'anémie ferriprive. En effet, il semblait que ces facteurs soient :

- Un âge < 20 ans ;
- Sans activité professionnelle ;
- Née en Afrique et plus spécifiquement en Afrique du Nord ;
- Sans couverture sociale, ou ayant une aide médicale de l'état, ou la protection universelle maladie (PUMA) ;
- Des antécédents d'anémie chronique ;
- Un antécédent de chirurgie bariatrique, sans délais et peu importe le type de chirurgie ;
- Une gestité ≥ 4 (était déjà significatif une gestité ≥ 2) ;
- Une ou plusieurs grossesses rapprochées ≤ 24 mois.

Un hémogramme systématique dès la première consultation permettrait une prise en charge plus précoce. Associée à une supplémentation ferrique préventive dès la fin du premier trimestre de grossesse, cela pourrait réduire drastiquement le nombre de femmes enceintes anémiées corrigées par Ferinject®.

Contrairement à la littérature, les femmes anémiques corrigées par IV lors de leur grossesse ne développaient ici pas plus de pathologies gravidiques, hormis semblait-il une sensibilité majorée aux infections urinaires et génitales. La morbidité maternelle restait importante du fait de l'anémie prolongée en suite de couches avec plus de correction per os et de transfusion après une HPP.

A l'inverse des études, les nouveau-nés de femmes anémiées corrigées durant leur grossesse par Ferinject® ne présentaient pas une morbi-mortalité plus importante que ceux dont les mères n'étaient pas anémiques durant la grossesse. Il n'y avait pas plus de risque de prématurité, de souffrance fœtale aigüe, de mauvaise adaptation extra-utérine, d'ictère néonatal, d'hypotrophie fœtale ou de malformations du squelette fœtal.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on Anaemia. [En ligne]. WHO; 2008. 51p. Disponible : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?sequence=1
- [2] Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 1 juillet 2013;1(1):e16-25
- [3] INSERM. Enquête nationale périnatale 2021: Les naissances, le suivi à deux mois et les établissements, situation et évolution depuis 2016. [En ligne] 2022. 297p Disponible : <https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/10/rapport-2022-v5.pdf>
- [4] Édition professionnelle du Manuel MSD. Évaluation d'une anémie - Hématologie et oncologie. [En ligne]. 2022 [cité le 22 déc 2022]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/prise-en-charge-du-patient-an%C3%A9mique/bilan-de-an%C3%A9mie>
- [5] WHO. Anémie. [En ligne]. 2017 [cité le 11 févr 2022]. Disponible : <https://www.who.int/fr/health-topics/anaemia#tab%3Dtab%201>
- [6] HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer : service évaluation des actes professionnels [En ligne]. HAS ; 2011. 82p Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
- [7] Édition professionnelle du Manuel MSD. Anémie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique. [En ligne]. 2021 [cité le 23 févr 2022]. Disponible : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-complic%C3%A9e-par-une-maladie/an%C3%A9mie-de-la-grossesse>
- [8] Université médicale virtuelle francophone. Item 222 : Anémie par carence martiale. [En ligne]. 2010 [cité le 15 mars 2022]. Disponible : <https://confkhalifa.com/trainingkhalifa/wp-content/uploads/2015/08/hematologie-polycopie-anemie-carence-martiale.pdf>

- [9] Comité editorial pédagogique UVMaF. Modifications physiologiques de la grossesse : les modifications hématologiques. [En ligne]. 2011 [cite 12 janv 2022]. Disponible : <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/maieutique/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques/site/html/cours.pdf>
- [10] Réseau périnatal Méditerranée; Prise en charge d'une anémie pendant la grossesse. [En ligne]. Réseau périnatal Méditerranée; 2014. 5p Disponible : <https://www.reseauerinatmed.fr/Protocoles/Obstetricaux#docs>
- [11] Tescari J. Prise en charge de l'anémie durant la grossesse et le post-partum [Mémoire]. Nancy, France : Université Henri Poincaré ; 2010
- [12] Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. "Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement" Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2011 ; 40 (3) : p.185-200
- [13] HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. [En ligne]. HAS ; 2016. 4p Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_orientation_femmes_enceintes_synthese.pdf
- [14] CNGOF. Recommandations pour la prise en charge de l'anémie chez la femme enceinte. Journal Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2005; vol.34 (5), p513.
- [15] Simeoni U. Apports protéiques au cours de la grossesse : quels effets ? Profession Sage-femme n°138 p.20-22
- [16] Vidal. Recommandations anémie ferriprive de l'adulte. [En ligne]. Mars 2022 [cité le 12 févr 2022]. Disponible : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/anemie-ferriprive-de-l-adulte-3455.html>
- [17] Université d'Angers. Enseignement de l'hématologie cellulaire. [En ligne]. 2012 [cite le 19 févr 2022]. Disponible : <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/56-les-anemies-microcytaires>
- [18] Legroux M. Dépistage et prise en charge de l'anémie des grossesses à bas risque [Mémoire]. Angers, France : Université d'Angers ; 2010
- [19] Parizel M. Prévalence de l'anémie au premier trimestre de grossesse [Mémoire]. Clermont-Ferrand, France : Université Clermont-Auvergne ; 2017
- [20] Battesti V. Anémies corrigées par Ferinject® et culots globulaires sanguins durant la grossesse : est-il possible de les prévenir ? [Mémoire]. Nice, France : Université Côte d'Azur ; 2019
- [21] WHO, UNFPA, Unicef. "Grossesse, accouchement, post-partum et soins du nouveau né : le guide des pratiques essentielles. 3e édition" [En ligne]. WHO ; 2015. 184p Disponible:

- <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249580/9789241549356-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [22] HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes? Recommandations pour les professionnels de santé. [En ligne]. HAS ; avril 2005. 134p Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf
- [23] Lopes K da S, Yamaji N, Rahman MO, Suto M, Takemoto Y, Garcia-Casal MN, et al. “Interventions nutritionnelles spécifiques dans la prévention et le contrôle de l’anémie tout au long du cycle de vie : synthèse des revues systématiques” Cochrane Database of Systematic Reviews ; 2021.
- [24] HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. [En ligne]. HAS ; 2014. 72p Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
- [25] Vidal. Spécialités à base de fer pour injection IV : utilisation réservée aux établissements de santé. [En ligne]. 2013 [cite le 14 oct 2022]. Disponible : <https://www.vidal.fr/actualites/13436-specialites-a-base-de-fer-pour-injection-iv-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante.html>
- [26] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit: Ferinject®, solution injectable (IV). [En ligne]. 2015 [Cité le 14 oct 2022]. Disponible : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60960624&typedoc=R&ref=R0271799.htm>
- [27] Broglio A. Anémie ferriprive pendant la grossesse: comment la diagnostiquer correctement et éviter une supplémentation inappropriées ? [Mémoire]. Nancy, France : Université Henri Poincaré ; 2010
- [28] DREES. Le premier certificate de santé de l’enfant : Certificat au 8e jour (CS8) 2017. [En ligne] 2020. 152p Disponible : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/DD52%20Sources%20et%20methodes-CS8.pdf>
- [29] ANSM, Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit : Vénofer®, solution injectable (IV). [En ligne]. 2022 [cité le 2 juin 2022]. Disponible : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60080232&typedoc=R>
- [30] B. Varet. « Anémie ». In : O. Blétry et I. Marrou. Du Symptôme à la Prescription en Médecine Générale (Deuxième Édition). Paris : Elsevier Masson, 2014, p. 715-722.

- [31] Féjoz C. Cigarettes et vitamines antioxydantes: vitamine C, vitamine E et Béta carotene [Thèse de doctorat]. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes ; 1992.
- [32] CNGOF, Groupe BARIA-MAT. Recommandations pour la Pratique Clinique : grossesses après chirurgie bariatrique. [En ligne]. CNGOF ; 2019. 24p Disponible : <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BD%2BORIGINES%2BDIVERSES%252FGroupe%2BBARIA-MAT%252FBARIA-MAT-Synthese%2BReco.pdf&i=37087>
- [33] Vandembroucke L et al., « Facteurs de risques et conséquences périnatales des grossesses rapprochées : étude cas-témoin rétrospective », Journal Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2013, vol. 42 (2), p. 166-173
- [34] INSERM. Enquête nationale périnatale 2016 : Les naissances et les établissements, situation et évolution depuis 2010. [En ligne] 2016. 317p Disponible :: https://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
- [35] Béguin Y. Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) pour l'évaluation de l'érythropoïèse et de l'état du fer. Hématologie. 2001 ; vol.7 : p161-169
- [36] Dictionnaire Larousse. Définition: Hématocrite. [En ligne]. 2020 [cité le 23 nov 2022]. Disponible : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/h%C3%A9matocrite/39443>
- [37] OMS. Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive. [En ligne]. OMS ; 2017. 180p Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259584>
- [38] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. [En ligne]. CDC ; 1998. 36p. Disponible : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00051880.htm>
- [39] American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Recommandation des soins périnataux, 7^e édition. [En ligne]. ACOG ; 2012. 599p. Disponible : <https://www.healthpartnersplans.com/media/100339243/acog-guidelines-for-perinatal-care.pdf>
- [40] Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. "Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy". Cochrane Database of Systematic Reviews ; 2019. 128p.
- [41] Benabdallah H. Hématologie Générale : érythropoïèse et érythrocytes. [En ligne] 2019. [cite le 20 déc 2022]. Disponible : https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BPA/L3_2019_2020_Chapitre.%202%20Erythropoi%C3%A8se%20et%20Erythrocytes.pdf
- [42] Texte n°113 : avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel du 28

décembre 2010, n°0300.

- [43] Univers pharmacie: agree par le Ministère de la Santé. Métabolisme et nutrition : fer. [En ligne]. 2011 [cité 19 sept 2022]. Disponible : <https://universpharmacie.fr/698-fer>
- [44] Vidal. Fer (carboxymalytose ferrique) 50mg/ml solution injectable (Ferinject ®) [En ligne]. 2022 [cité le 20 juin 2022]. Disponible : <https://www.vidal.fr/actualites/13436-specialites-a-base-de-fer-pour-injection-iv-utilisation-reservee-aux-etablissements-de-sante.html>

ANNEXES

Annexe I : Déclaration de conformité à la CNIL



Référence CNIL :

2228556 v 0

Déclaration de conformité

au référentiel de méthodologie de référence MR-004

reçue le 28 décembre 2022

Monsieur Toni GOUAZÉ
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
POLE FEMME MÈRE ENFANT
RTE ST ANTOINE DE GINESTIERE
06200 NICE

ORGANISME DÉCLARANT

Nom : CENTRE HOSPITALIER
REGIONAL
Service : ECOLE DE SAGE-FEMME
Adresse : RTE ST ANTOINE DE
GINESTIERE
CP : 06200
Ville : NICE

N° SIREN/SIRET : 260600705 00073
Code NAF ou APE : 8610Z
Tél. : 0492035792
Fax. : 0492035788

Par la présente déclaration, le déclarant atteste de la conformité de son/ses traitement(s) de données à caractère personnel au référentiel mentionné ci-dessus.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, la conformité de ce(s) traitement(s).

Fait à Paris, le 29 décembre 2022

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 – 01 53 73 22 22 – www.cnil.fr

Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL sont conservées et traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif. Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits Informatique et Libertés en s'adressant au délégué à la protection des données de la CNIL via un formulaire en ligne ou par courrier postal.

Pour en savoir plus : <https://www.cnil.fr/donnees-personnelles>

Annexe II : liste exhaustive des données recueillies

Variables individuelles	Variables socio-démographiques
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Gestité - Parité - Nombre de fausses couche - Terme de la dernière fausse couche - Type de la dernière fausse couche - Année de la dernière fausse couche - Temps depuis la dernière fausse couche - Nombre d'IVG - Terme du dernier IVG - Type du dernier IVG - Année du dernier IVG - Temps depuis le dernier IVG - Nombre de grossesse extra-utérine - Année de la dernière grossesse extra-utérine - Année de la dernière grossesse - Nombre de grossesse dont l'intervalle ≤ 24mois - Durée du dernier allaitement maternel - IMC avant la grossesse - Prise de poids pendant la grossesse - Prise de toxique avant la grossesse - Prise de toxique pendant la grossesse - Groupe Rh - Phénotype rare - Type chirurgie bariatrique - Année de la chirurgie bariatrique - Endo/adénomyose - Fibrome - Pathologie thyroïdienne - Diabète pré-existant - Hépatite - Anémie chronique - Antécédent de transfusion - Asthme - Migraineuse - Pathologie psychologique - Trouble du comportement alimentaire - Chirurgie gynécologique - Pathologie utérine/ovarienne - Cholecystectomie - Couple avec un lien de parenté 	<ul style="list-style-type: none"> - situations professionnelles - catégorie socio-professionnelle - origine de naissance - Couverture sociale
	Variables biologiques
	Pour le 1 ^e trimestre de grossesse, 6 ^e mois, pré-traitement IV, à l'accouchement/ 3 ^e trimestre : <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine - Ferritine - VGM - CCMH - Taux de fer sérique - Réticulocytes - Transferrine - Coefficient de saturation transferrine - Electrophorèse de l'Hémoglobine
	Injection Ferinject ®
	<ul style="list-style-type: none"> - Terme - Nombre de cures - Effets indésirables - Transfusion post-injection
	Echographie 2^e et 3^e trimestre
	<ul style="list-style-type: none"> - Terme - BIP - PC - PA - LF - EPF - Pathologie fœtale - Pathologie liquidienne
Grossesse actuelle	Supplémentations anténatales
<ul style="list-style-type: none"> - Type de grossesse - Tout type de pathologie obstétricale - Hospitalisation - Covid pendant la grossesse - Utérus cicatriciel - Début du suivi de grossesse - Régularité du suivi de grossesse - Diabète gestationnel - Reflux gastro-oesophagien - Cystite - Mycose - Portage Streptocoque B 	<ul style="list-style-type: none"> - Magnésium B6 - Vitamine de grossesse - Molécule de fer per os - Acide folique - Terme début prise fer per os - Posologie fer per os - Observance - Motif de non observance

Issues de la grossesse	Variables néonatales
<ul style="list-style-type: none"> - Mode de mise en travail - Motif de mise en travail - Durée du travail - Durée du déclenchement - Issue de l'accouchement - Motif de l'issue de l'accouchement - Instruments - Motifs utilisation instruments - Lésions périnéales - Mode de délivrance - Type de délivrance - Estimation des pertes sanguines - HPP 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe - Age gestationnelle - Prématuré - Poids de naissance - Taille - Périmètre crânien - Morphotype individuelle - pH artériel - pH veineux - Lactates artériels - Lactates Veineux - Apgar à 1min - Apgar à 5min - Adaptation à la naissance - Cause de la mauvaise adaptation - Transfert - Motif du transfert - Malformation - Pathologie cardiaque - Fossettes - Tâche mongoloïde - Ictère néonatal - Pathologie néonatale - Décès néonatale
Post-partum	
<ul style="list-style-type: none"> - Endométrite - Anémie - Hémoglobine - Mode de correction de l'anémie - Pathologie maternel - Décès maternel 	

Annexe III : recommandation internationale de l'exploration biologique d'une carence martiale 2011 HAS [6]

Grossesse [6]	
<p>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (55) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indication au dosage de l'hémoglobine à la première visite prénatale - si Hb < 11 (1^{er} et 3^e trimestres) ou 10,5 (2^e trimestre) g/dl, instaurer une supplémentation martiale - en l'absence d'amélioration après un mois de traitement, doser la ferritine pour diagnostiquer la carence en fer (diagnostic posé si ferritine < 12µg/l) - la ferritine apparaît avoir la meilleure sensibilité et spécificité pour diagnostiquer la carence en fer chez les patientes anémiées 	<p>Classe M (<i>Meta-analysis Systematic review Decision analysis Cost-effectiveness analysis</i>).</p>
<p>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (56)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toutes les femmes devraient avoir un dépistage de l'anémie pendant la grossesse, et celles avec une carence en fer devraient être traitées par fer, en addition aux vitamines prénatales (niveau C). - Les patientes avec une anémie d'une autre étiologie que la carence en fer devraient être explorées (niveau C). - L'absence de réponse à un traitement par fer devrait déclencher d'autres explorations et suggère une erreur diagnostique, une maladie coexistante, une malabsorption (parfois à cause de comprimés gastro-résistants ou de l'utilisation d'antiacides), l'absence de compliance, ou des saignements (niveau C). <p>En détail : Le dépistage de l'anémie doit être réalisé grâce au dosage de l'Hb ou de l'Ht. L'évaluation initiale de l'anémie doit comporter l'histoire médicale, l'examen physique, les paramètres hématologiques, les niveaux de fer sérique et la ferritine. Le diagnostic biologique d'une anémie ferriprive est défini par des taux anormaux de ferritine, de saturation de la transferrine, de protoporphyrines érythrocytaires libres avec un taux bas d'Hb ou d'Ht. En pratique, le diagnostic de l'anémie ferriprive légère ou modérée est souvent présumé. Chez les patientes, sans argument évident pour une autre cause que la carence en fer, il est raisonnable d'initier de façon empirique le traitement par fer sans attendre les résultats des marqueurs du métabolisme du fer.</p>	<p>Niveau A : revue scientifique bonne et cohérente. Niveau B : preuve limitée ou non cohérente. Niveau C : consensus et avis d'experts.</p>
<p>National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCWCH/NICE) (57) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - indication à un dépistage précoce et systématique de l'anémie chez les femmes enceintes (au premier contact et à 28 semaines) (grade B) ; 	<p>Grade A : directement niveau I. Grade B : directement niveau II ou extrapolé à</p>
<ul style="list-style-type: none"> - la présence d'une anémie (Hb < 11 g/l à la première consultation et < 10,5 g/l à 28 semaines) nécessite une exploration et un traitement par fer si besoin (grade A) ; - la ferritine est le test le plus sensible qui permet à lui seul de dépister une carence martiale (détail, non gradé). 	<p>partir de recommandations de niveau I¹.</p>
<p>U.S. Preventive Services Task Force/Agency for Healthcare Research and Quality/ (USPSTF/AHRQ) (58) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données sont insuffisantes pour recommander ou non le dépistage systématique de l'anémie ferriprive chez les enfants de 6 à 12 mois asymptomatiques (Grade I) ; - indication à un dépistage systématique de l'anémie ferriprive chez les femmes enceintes asymptomatiques (grade B) ; - dans l'argumentaire : l'anémie ferriprive peut être définie par un déficit en fer (valeurs anormales de ferritine sérique, coefficient de saturation de la transferrine et protoporphyrines érythrocytaires libres) et une valeur basse d'hémoglobine ou d'hématocrite. Le dosage de la ferritine a la plus forte sensibilité et spécificité pour diagnostiquer la carence martiale chez les patients anémiés. 	<p>Non référencé. Grade I : insuffisant pour en faire une recommandation. Grade B : recommandé.</p>
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) (59) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le dépistage d'une anémie est à réaliser éventuellement lors de la première consultation de suivi de grossesse (par un hémogramme), en cas de facteurs de risque définis par une ration alimentaire inférieure à 2 000 Kcal/jour, peu variée, excluant les aliments d'origine animale ; - aucun marqueur du métabolisme du fer n'est mentionné dans ces recommandations ; - hémogramme à prescrire au 6^e mois de grossesse (5^e consultation). 	<p>Non gradé.</p>
<p>Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (60) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - il est recommandé de détecter l'anémie au début de la grossesse. Un dépistage précoce offre la possibilité d'un traitement en cas de besoin (grade C) ; - il est pratique de déterminer en plus de l'Hb, la ferritine et le MCV, le TCMH et le CCMH. La ferritine est le plus sensible pour le dépistage de l'anémie ferriprive, et les MCV, TCMH et CCMH peuvent s'avérer utiles en cas de diagnostics différentiels entre les anémies ferriprive, macrocytaire et hémolytique (D-GPP) ; - un second examen au début du 3^e trimestre peut s'avérer indiqué pour les soins à l'accouchement et dans le <i>postpartum</i>. 	<p>Grade C : preuves de niveau 3 ou extrapolées d'une directive contenant des données probantes de niveau 1 ou 2. Grade D-GPP : recommandation du groupe d'experts et/ou</p>

Prise en charge d'une anémie pendant la grossesse

DEFINITION :

- ☐ Hb < 11 g/100 mL au 1^{er} et 3^{ème} trimestre
- ☐ Hb < 10,5 g/100 mL au 2^{ème} trimestre
- ☐ Hb < 10 g/100 mL en post partum

DIAGNOSTIC : **A faire tôt dans la grossesse +++ : anticiper !!**

Pâleur, tachycardie, vertiges, hypotension, dyspnée d'effort puis de repos, céphalées.

NFP à faire :

- au 1^{er} trimestre
- et au 6^e mois

CAT INITIALE DEVANT UNE ANEMIE :

- **Clinique** : évaluation de la tolérance : vertiges, malaises, hypotension, tachycardie, dyspnée d'effort au repos.
- **Examens complémentaires de première ligne (débrouillage) :**
 - VGM
 - Ferritinémie
 - Réticulocytes
 - +/- électrophorèse de l'Hb selon origine si VGM < 75 ou en 2^e intention en l'absence de carence martiale

NB : une carence martiale peut masquer une anomalie de l'électrophorèse de l'hémoglobine qu'il faudra recontrôler en l'absence de carence martiale +++

ANEMIE NON FERRIPRIVE : Si ferritine normale et VGM > 80 :

- **bilan complémentaire avec :**
 - Schizocytes, fer sérique,
 - CRP, Ionogramme, créatinémie, LDH, transaminases
 - T4, TSH, Haptoglobine
 - Vit B12, folates
 - Test de Coombs élution, RAI
 - Electrophorèse de l'hémoglobine (si non faite en supra)
- + cs hémato

ANEMIE FERRIPRIVE : 90% des anémies

➤ Diagnostic :

- ferritine : < 12 µg/l ou 30 µg/l si inflammation
- microcytaire : VGM < 80
- arégénérative : réticulocytes < 100 000/mL

➤ Traitement pendant la grossesse :

☒ ☐ Ne pas prescrire de Venofer® ou Fer inject® en l'absence d'une carence martiale avérée +++

- Les médicaments per os

Prise en charge d'une anémie pendant la grossesse

- vitamine de grossesse : exemple Gestarelle®, Vinalac®, Gynéfam®... : 14 mg de fer
- TardyféronB9® : 50 mg de fer + B9
- Timoferol® : 50 mg de fer + vit C
- Ascofer® : 33 mg d'ascorbate ferreux
- Tardyferon 80® : 80 mg de fer
- Ferrostrane® sirop : 34 mg de fer par cuillère à café
- Fero-grad C500® : 105 mg de fer + vit C

Bien informée la patiente de la nécessité de bien prendre son traitement pour éviter une perfusion ou une transfusion

- **Traiter dès le 1^{er} trimestre :**
 - En général, les "vitamines de grossesse" suffisent
 - Si Hb < 12 g/dl avec ferritinémie basse, rajouter du fer per os
- **Traiter en systématique au 6^e mois :**
 - **Hb > 11 g/dl** : FerB9 à 1 cp/jour
 - **10 g/dL < Hb < 11 g/dL** : ferB9 à 2 cp/jour (en 2 prises)
 - **9 g/dL < Hb < 10 g/dL** :
 - Tardyféron 80® ou Fero-grad C500® 2 cp/jour (en 2 prises)
 - Fer Inject® (ou Venofer®) ou en fin de grossesse **après 36 SA**, si risque hémorragique important, ou si intolérance au fer *per os*
 - **8 g/dL < Hb < 9 g/dL** :
 - Fer Inject® (ou Venofer®)
 - Transfusion CGR si mauvaise tolérance clinique ou juste avant accouchement
 - **Hb < 8 g/dL** : Transfusion CGR

→ Contrôle de la NFS, ferritinémie à 4 semaines si traitement martial.

→ Si fer injectable : pas de traitement par fer per os pendant 15 jours après la cure
Contrôle NFS, réticulocytes 4 semaines après la cure

➤ **Traitement d'une anémie du post-partum :**

- **10 < Hb < 10,5 g/dL** : ferB9 2 cp/jour pendant 6 semaines
- **9 < Hb < 10 g/dL** : tardyféron 80 ou fero-grad 2 cp/jour + 2 cp ac folique 5 mg pendant 6 semaines
- **Hb < 9 g/dL** : fer PO ou fer injectable selon tolérance
- **Hb < 7-8 g/dL** : transfusion ou fer injectable selon tolérance clinique
- **Hb < 6g/dL** : transfusion CGR

→ Contrôle de la NFS à 4 semaines si anémie.

INDICATION TRANSFUSION :

- Avant la césarienne : Hb < 8 g/dL (9 g/dL si gémellaire)
- Au cours de la grossesse : Hb < 8 g/dL ou selon la tolérance clinique
- Post partum = post opératoire Hb < 7 g/dL
- En cours d'hémorragie : Hb < 10 g/dL

A adapter à la clinique et à discuter avec médecin anesthésiste réanimateur

FER injectables

NB : information ANSM 6/11/13 et recommandation ministérielle 24/01/14

Au vu des risques anaphylactiques : usage uniquement hospitalier :

- Vérifier l'absence d'hypersensibilité connue au produit,
- **Informé le patient du risque d'allergie,**
- Administration sous surveillance médicale pendant et jusqu'à 30 minutes après chaque administration,
- Avec disponibilité immédiate d'un personnel formé pour prise en charge des chocs anaphylactiques et moyens nécessaires pour assurer une réanimation (cf protocole choc anaphylactique ci-dessous),
- Tout effet indésirable doit être déclaré à la pharmacovigilance.

NB : risque accru d'hypersensibilité chez les patients ayant des allergies connues, des troubles immunitaires ou inflammatoires (lupus, polyarthrite), des antécédents d'asthme sévère, d'eczéma, de terrain atopique.

Le bénéfice doit être clairement supérieur au risque potentiel

Les spécialités à base de fer IV ne doivent être utilisées pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Lorsque le bénéfice du traitement par fer IV est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter le traitement au 2^e et 3^e trimestre de la grossesse. Les risques pour le fœtus peuvent être graves (anoxie, détresse fœtale)

1- Indications :

a) Anémies ferriprives de la grossesse :

- A proximité du terme quand un traitement par fer p.o. est insuffisant et taux d'Hb < 9.5 g/dl
- Patiente à risque hémorragique immédiat quelque soit le terme et Hb < 10g/dl
- Patiente ayant une malabsorption du fer, avec échec du fer per os (by pass,...)

+++ Ne pas prescrire de fer injectable en l'absence d'une carence martiale avérée +++

La ferritinémie doit être vérifiée basse avant la prescription de fer injectable (pas de bilan lors de la séance)

b) Anémies aigües du post partum

- Hb < 8g/dl : Fer IV si anémie bien tolérée (sinon envisager Transfusion)
- 8g/dl < Hb < 9g/dl : fer p.o ou IV à discuter en fonction de la tolérance
- Hb > 9g/dl : fer p.o

2- modalités d'administration :

➤ FER INJECT®

- **Pour un adulte de plus de 50 Kg :**
 - Dose requise : 1000 mg de fer inject® soit **2 flacons de 10 ml** dilués dans 100 ml de solutés de NaCl à 0.9% (maxi 250 ml),
 - A administrer **en 15 minutes** minimum,

- 30 minutes de surveillance minimum après administration : TA, Pouls, état général, ... toutes les 10 min à noter dans le dossier,
- Contrôle NFP, réticulocytes dans 4 semaines
- Pour un adulte de moins de 50 Kg : 500 mg en 2 fois espacés de 8j
 - Dose requise : 1 x 500 mg de fer inject® soit 1 flacon de 10 ml dilué dans 100 ml de solutés de NaCl à 0.9% (maxi 250 ml) à administrer en 15 minutes minimum,
 - A renouveler à j8 : 1 flacon de 10 ml dilués dans 100 ml de solutés de NaCl à 0.9% (maxi 250 ml) à administrer en 15 minutes minimum,
 - 30 minutes de surveillance minimum après administration : TA, Pouls, état général, ... toutes les 10 min à noter dans le dossier,
 - Contrôle NFP, réticulocytes dans 4 semaines.

➤ VENOFER® : Calcul de la dose totale nécessaire :

Déficit en fer total (mg) = [poids corporel(kg) x (Hb cible - Hb actuelle) (g/100ml)] x 2,4
 (Se référer au tableau ci dessous : dose totale en ml sachant qu'1 ampoule de Venofer = 5 ml)

en général 3 ampoules à passer en 1h 30 minimum +/- à renouveler à 48h

		Calcul de la dose totale nécessaire											
		(Hb cible - Hb actuelle) (g/100 ml)					(Hb cible - Hb actuelle) (g/100 ml)						
		0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Poids corporel (kg)	5	0	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4
	10	1	1	2	2	3	4	4	5	5	6	7	7
	15	1	2	3	4	5	5	6	7	8	9	10	11
	20	1	2	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14
	25	2	3	5	6	8	9	11	12	14	15	17	18
	30	2	4	5	7	9	11	13	14	16	18	20	22
	35	2	4	6	8	11	13	15	17	19	21	23	25
	40	2	5	7	10	12	14	17	19	22	24	26	29
	45	3	5	8	11	14	16	19	22	24	27	30	32
	50	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
	55	3	7	10	13	17	20	23	26	30	33	36	40
	60	4	7	11	14	18	22	25	29	32	36	40	43
	65	4	8	12	16	20	23	27	31	35	39	43	47
70	4	8	13	17	21	25	29	34	38	42	46	50	
75	5	9	14	18	23	27	32	36	41	45	50	54	
80	5	10	14	19	24	29	34	38	43	48	53	58	
85	5	10	15	20	26	31	36	41	46	51	56	61	
90	5	11	16	22	27	32	38	43	49	54	59	65	
95	6	11	17	23	29	34	40	46	51	57	63	68	
100	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	
105	6	13	19	25	32	38	44	50	57	63	69	76	
110	7	13	20	26	33	40	46	53	59	66	73	79	
115	7	14	21	28	35	41	48	55	62	69	76	83	
120	7	14	22	29	36	43	50	58	65	72	79	86	
125	8	15	23	30	38	45	53	60	68	75	83	90	
130	8	16	23	31	39	47	55	62	70	78	86	94	

3- en pratique : fer injectable

- Vérifier l'indication de prescription (Hb <9.5 g/dL, la carence martiale avérée (pas de bilan le jour de l'HDJ), échec traitement per os),
- Prescription de fer IV par un médecin : noter le nom du prescripteur,
- Noter que la patiente a reçu une information sur les risques,
- Vérifier l'absence d'hypersensibilité connue au produit,
- Si HDJ en consultation : privilégier Fer Inject® (administration en 15 minutes),
- Si patiente hospitalisée : privilégier Venofer® (moins cher),
- 30 minutes de surveillance minimum après administration,
- Tracer la surveillance dans le dossier : pouls, TA à 0-10-20-30-45-60 minutes, noter pas de signes cutanéomuqueux d'allergie avant sortie,
- Contrôle NFS, réticulocytes dans 4 semaines
- Pas de traitement par fer per os pendant 15 jours après la cure,
- Faire un CR d'HDJ à adresser au correspondant SVP.

Cf SVP Prise en charge d'un choc anaphylactique en page 7

Références :

- CNGOF
- HAS
- Proposition de prise en charge prépartum de l'anémie selon hémoglobine Protocoles en anesthésie et analgésie obstétricales CARO Elsevier Masson 2010
- Circulaire N° DGOS/PP2/R3/DGS/PP2/2014/14 du 24 janvier 2014 relative aux modalités d'utilisation des spécialités à base de fer injectable
- <http://ansm.santé.fr> (lettre aux professionnels de santé 6 novembre 2013)



www.sfar.org
2010

Prise en charge d'un choc anaphylactique

SIGNES CLINIQUES

- GRADE I** Signes cutanéomuqueux généralisés.
GRADE II Atteinte multiviscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes)
GRADE III Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique.
GRADE IV Arrêt circulatoire et/ou respiratoires
- Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.*

TRAITEMENT

- Appel aide urgente, et arrêt de l'injection du produit suspecté si possible
- Concertation médico-chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- Oxygène pur et contrôle rapide des voies aériennes
- Voie veineuse efficace

REMPLISSAGE VASCULAIRE : cristalloïdes isotoniques (30 mL.kg⁻¹) puis amidons (30 mL.kg⁻¹)

ADRENALINE IV par titration, toutes les 1 à 2 min, selon le grade de sévérité de la réaction

La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline

- Grade I : pas d'adrénaline
- Grade II : bolus de 10 à 20 µg
- Grade III : bolus de 100 à 200 µg
- Grade IV : traitement d'un arrêt circulatoire

- MCE : massage cardiaque externe

- **BOLUS** de 1 mg d'**ADRENALINE** toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3^{ème} injection,

Les doses d'adrénaline doivent être augmentées, puis relayées par une perfusion continue de 0,05 à 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹.

CAS PARTICULIERS

BRONCHOSPASME

salbutamol spray (Ventoline[®]) ou sa forme d'emblée sévère salbutamol IV (Salbunol[®])

- bolus 100 et 200 µg en perfusion continue (5 à 25 µg.min⁻¹)

adrénaline en perfusion continue dans les formes les plus graves

les corticoïdes ne représentent pas le traitement de première intention

FEMME ENCEINTE

Décubitus latéral gauche

Remplissage vasculaire : cristalloïdes puis amidons (comme chez une femme non enceinte)

ADRENALINE

- 1^{er} bolus de 100 à 200 µg IVD,
- renouvelé toutes les 1 à 2 minutes selon l'effet obtenu

ENFANT

Remplissage vasculaire : cristalloïdes (20 mL.kg⁻¹) puis colloïdes (10 mL.kg⁻¹).

ADRENALINE :

- 1^{er} bolus de 1 µg.kg⁻¹, jusqu'à 5 à 10 µg.kg⁻¹
- En cas d'**arrêt circulatoire** (grade IV), **bolus de 10 µg.kg⁻¹**.
- Les bolus itératifs d'adrénaline peuvent être relayés par une perfusion continue débutée à 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹.

PATIENT TRAITÉ PAR β-BLOQUANTS

Augmenter la posologie d'adrénaline

En cas d'inefficacité de l'adrénaline : **glucagon** (1 à 2 mg IVD) à renouveler toutes les 5 minutes

COLLAPSUS CARDIOVASCULAIRE REFRACTAIRE A L'ADRENALINE (>10 mg injectés)

Noradrénaline : 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹

INVESTIGATIONS ALLERGOLOGIQUES

Prélèvements immédiats

Dosages	Tube	Prélèvement < 30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	-	(+)	-
Tryptase	EDTA/sec	-	+	-
IzE anti-Ac	Sec	-	(+)	(+)

- : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction

Tests cutanés à distance

Quand ? 4 à 6 semaines après la réaction

Où ? Centre diagnostique d'allergo-anesthésie

Joindre les résultats des prélèvements immédiats, feuille d'anesthésie

Déclaration au centre régional de pharmacovigilance, en utilisant le formulaire disponible sur le site

Recommandations pour la pratique clinique – SFAR - édition 2010

Caractéristiques des femmes corrigées par carboxymaltose ferrique (Ferinject®)

Manon Pochic^{1,2}, Alexandra Musso¹, Emmanuel Chamoney³, Sandra Macagnan¹, Jérôme Deloitte⁴, Marielle Bourgeois¹, Toni Gouazé⁴
 1.Ecole de Sage-femmes, Nice, France 2.Département d'Épidémiologie Biostatistiques et des Données de Santé, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France
 3.Centre hospitalier universitaire, Hôpital Archet II Pôle « Femme-mère-enfant », Nice, France 4.Réseau périnatale méditerranéen, Nice, France
 *Auteur correspondant : pochic@hotmail.com

Introduction

- L'anémie est un problème de santé publique qui concerne 25,2% des grossesses en France en 2021, dont 2,8% corrigées par fer intraveineux (1).
- L'anémie ferriprive (90% des anémies des femmes enceintes) est microcytaire hypochrome arégénérative : T1, T3 Hb <11g/dL, T2 Hb <10,5g/dL (2).
- Elle est associée à une morbi-mortalité et réduction de la qualité de vie (3).
- La HAS recommande un hémogramme à T1 sur facteurs de risques et obligatoire au 6^e mois (4).
- Les besoins en fer augmentent de façon concomitante à l'augmentation des capacités d'absorption du fer dès 20SA (5). La HAS et le CNGOF ne recommandent pas de supplémentation systématique en fer (3)(6).
- La supplémentation par Ferinject® est recommandée en 1^{er} intention dès le 6^e mois si Hb<9g/dl en hôpital de jour (2).

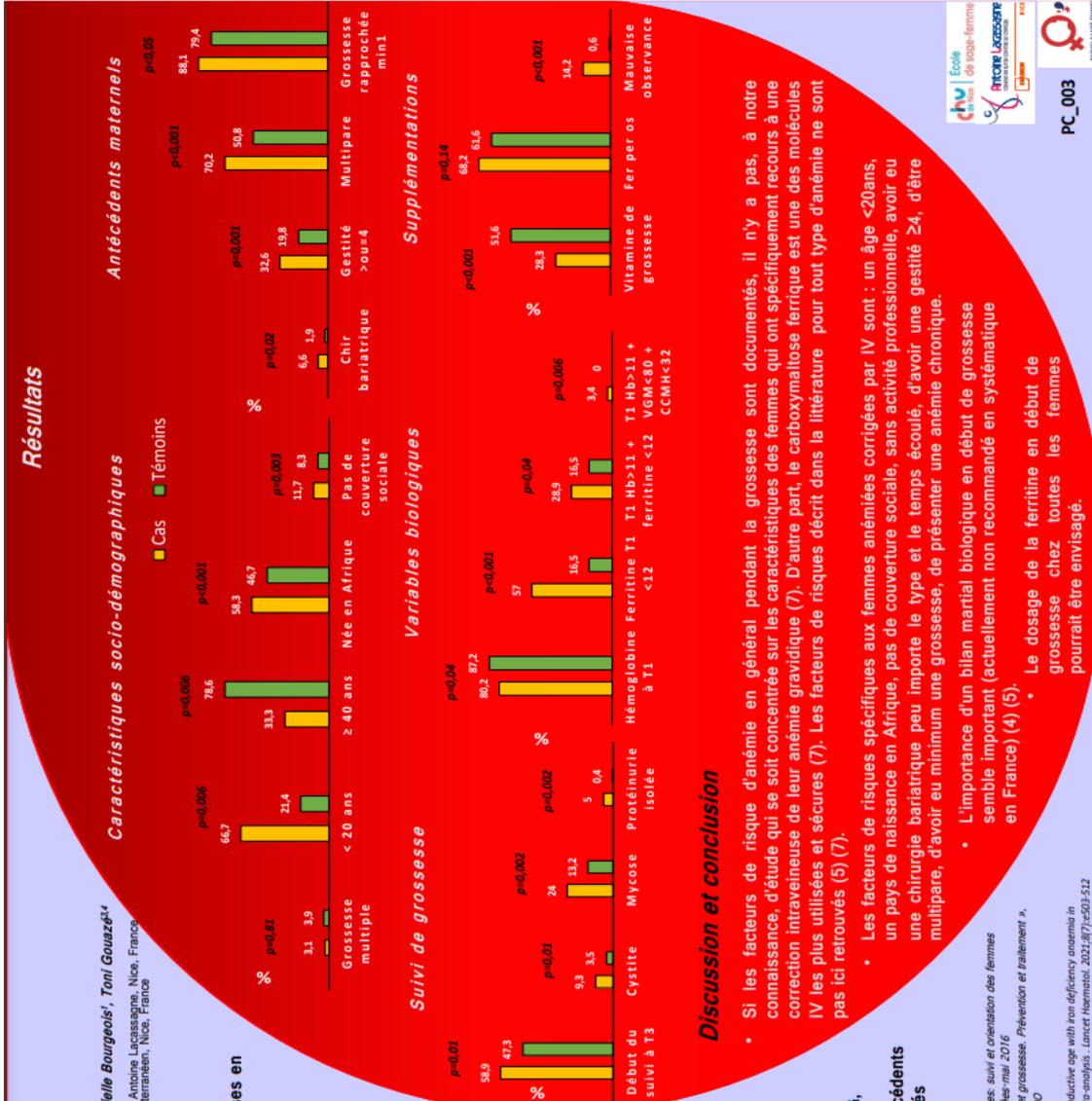
Objectif
 Déterminer les caractéristiques (individuelles et obstétricales) des femmes anémiques qui nécessitent une correction intraveineuse par Ferinject® au cours de leur grossesse, en les comparant à des femmes enceintes non anémiques.

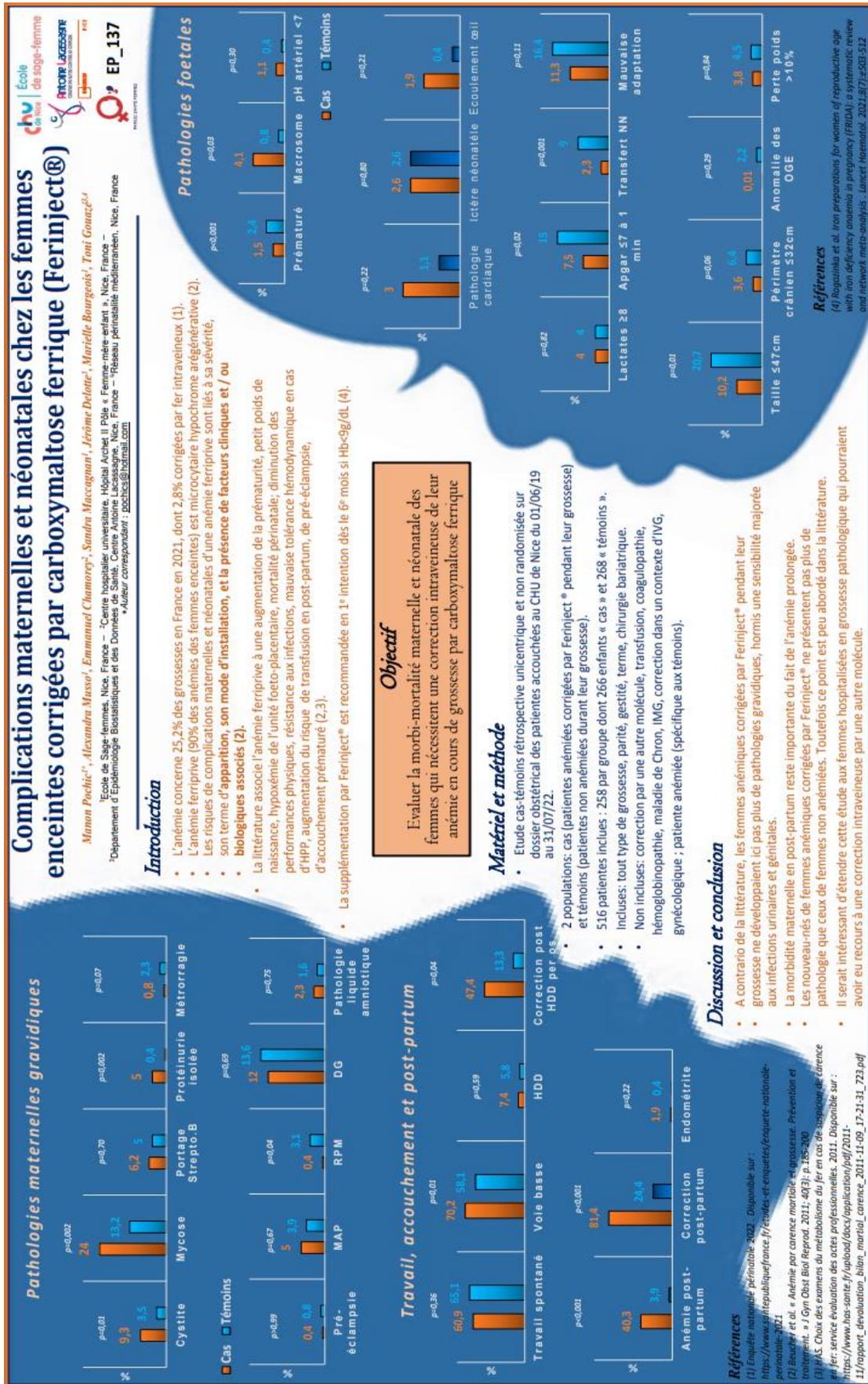
Matériel et méthode

- Etude cas-témoins rétrospective unicentrique conduite auprès des femmes accouchées au CHU entre le Nice n 01/06/19 et le 31/07/22.
- 2 populations: cas (patientes anémiques corrigées par Ferinject® pendant la grossesse) et témoins (patientes non anémiques durant leur grossesse). 516 patientes incluses : 258 cas / 258 témoins
- Inclusions: tout type de grossesse, parité, gestité, terme, chirurgie bariatrique.
- Non incluses: correction par une autre molécule, transfusion, coagulopathie, hémoglobinopathie, maladie de Chron, IMG, correction dans un contexte d'IVG, gynécologique ; patiente anémiée (spécifique au témoins).
- Principales variables recueillies: caractéristiques socio-démographiques, antécédents médicaux, déroulé de grossesse, valeurs biologiques hématologiques, modalités d'accouchement, morbi-mortalité maternelle et néonatale.

Références

- (1) Enquête nationale périnatale 2022. Les naissances, le suivi à deux mois et les déviances: situation et évolution depuis 2016. INSERM-Equipe de recherche Épidémiologie Obstétricale Périnatale, Pédiatriques.
- (2) Réseau per-méditerranéen « Perinatal network: prise en charge d'une femme pendant la grossesse ».
- (3) Haute Autorité de Santé (HAS). Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Rapport d'évaluation mars 2011. <https://www.has-sante.fr/fr/maladies-et-traitements/deficience-en-fer>
- (4) HAS. Synthèse recommandations professionnelles: suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées-mai 2016.
- (5) G. Baucher et al. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement ». *Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40(2):185-200
- (6) RPC du CNGOF sur la supplémentation en fer.
- (7) Rigouziou et al. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anemia in pregnancy (FIND-iron): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2022;8(7):e503-512





Références
 (4) Rogawski et al. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anemia in pregnancy (FROG): a systematic review and network meta-analysis. Lancet Haematol. 2021;9(7):e503-512

RESUME

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE NICE

Titre : Caractéristiques spécifiques des femmes anémiées corrigées par Ferinject® durant leur grossesse et leur morbi-mortalité maternelle et néonatale.

Résumé

Introduction : En 2021, 25,2% des femmes enceintes étaient anémiées, dont 2,8% corrigées par fer intraveineux (IV). La littérature associe l'anémie ferriprive à une augmentation de l'incidence des pathologies materno-fœtale. A notre connaissance, les études conduites sur la supplémentation IV lors de la grossesse ont analysé l'efficacité et la sécurité des produits, pas les caractéristiques de ces femmes corrigées.

Objectif : Déterminer les caractéristiques individuelles et obstétricales des femmes anémiées qui nécessitent une correction IV par Ferinject® au cours de leur grossesse.

Méthode : Etude cas-témoins rétrospective unicentrique non randomisée qui comparait une cohorte de femmes accouchées au CHU de Nice entre 2019 et 2022, anémiées corrigées IV par Ferinject® aux deuxième ou troisième trimestre de la grossesse (cas) à une cohorte de femmes accouchées dans les mêmes conditions non anémiées durant la grossesse (témoins).

Résultats : 516 patientes incluses (258 dans chaque groupe). Les femmes anémiées étaient plus jeunes (<20ans, $p=0,004$), originaires d'Afrique/Afrique du Nord ($p=0,001$), avec une anémie chronique ($p<0,0001$), un antécédent de chirurgie bariatrique de tous types et tous délais avec la grossesse ($p=0,02$), une gestité plus élevée ≥ 4 ($p<0,001$), un suivi débuté à l'hôpital plus tardivement ($p=0,01$). Si la ferritine était identiquement dosée au premier trimestre, elle était plus souvent $\leq 12\mu\text{g/L}$ ($p<0,00001$). Elles étaient moins souvent supplémentées per os, mais présentées une moindre observance ($p<0,00001$). L'incidence des pathologies gravidiques était globalement identique hormis pour les infections urinaires ($p=0,01$), et génitales ($p=0,002$). Aucune différence sur la morbidité néonatale n'était identifiée.

Conclusion : Les facteurs de risque d'anémie en général ne sont pas tous retrouvés ici. Les femmes anémiées corrigées par Ferinject® présentaient des caractéristiques spécifiques facilement identifiables dès le premier trimestre de grossesse, notamment par le bilan martial. Un dosage systématique de la ferritine en début de grossesse pourrait être envisagé.

Mots-clés : grossesse, anémie, correction Ferinject®, caractéristiques, morbi-mortalité maternelle, morbi-mortalité néonatale.

Title: Distinctive characteristics of women suffering from anemia treated with Ferinject® during their pregnancy and their maternal and neonatal morbi-mortality.

Abstract

Introduction: In 2021, 25.2% of pregnant women were anemic, of which 2.8% were corrected with intravenous (IV) iron. The literature associates iron deficiency anemia with an increased incidence of maternal-fetal pathologies. To our knowledge, the studies conducted on IV supplementation during pregnancy have analyzed the efficacy and safety of the products, not the characteristics of these corrected women.

Aims: To identify the individual and obstetrical characteristics of women suffering from anemia that require an IV treatment with Ferinject® during pregnancy.

Methods: Retrospective single-center non-randomized case-control study that compared a cohort of women delivered at the University Hospital of Nice between 2019 and 2022, anemic corrected IV with Ferinject® in the second or third trimester of pregnancy (cases) to a cohort of women delivered in the same conditions not anemic during pregnancy (controls).

Results: 516 patients included (258 in each group). Women with anemia were younger (<20years, $p=0.004$), African/North African origin ($p=0.001$), with chronic anemia ($p<0.0001$), history of bariatric surgery of any type and any delay with pregnancy ($p=0.02$), higher gravidity ≥ 4 ($p<0.001$), later start of follow-up in hospital ($p=0.01$). If ferritin was identically measured in the first trimester, it was more often $\leq 12\mu\text{g/L}$ ($p<0.00001$). They were less often supplemented per os, but presented less compliance ($p<0.00001$). The incidence of pregnancy-related pathologies was globally identical except for urinary tract infections ($p=0.01$) and genital infections ($p=0.002$). No difference in neonatal morbidity was identified.

Conclusion: The risk factors for anemia in general were not all found here. The anemic women corrected by Ferinject® had specific characteristics that could be easily identified during the first trimester of pregnancy, in particular by the martial assessment. Systematic determination of ferritin in early pregnancy could be considered.

Keywords : pregnancy, anemia, Ferinject® treatment, characteristics, maternal morbi-mortality, neonatal morbi-mortality