



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2013*

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**INSUFFISANCE RENALE AIGUE DU POST PARTUM PATHOLOGIQUE :  
EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE ET EVOLUTION.  
ANALYSE RETROSPECTIVE SUR 5 ANS DANS 3 SERVICES DE REANIMATION**

**Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Juillet 2013**

**Au Pôle Recherche**

**Par Marie JONARD**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur FOURRIER François**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur JOURDAIN Mercé**

**Monsieur le Professeur HAZZAN Marc**

**Monsieur le Professeur SUBTIL Damien**

**Monsieur le Docteur PROVOT François**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur DUCLOY Anne-Sophie**

## Sommaire

ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION .....	4
I. Problématique de l'IRA liée à la grossesse: Epidémiologie et Etat des connaissances actuelles .....	4
II. Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë liée à la grossesse.....	5
III. Motifs de transfert en réanimation.....	7
IV. But de l'étude.....	8
MATERIELS ET METHODES .....	9
I. Design de l'étude .....	9
II. Population étudiée .....	9
1. Critères d'inclusion .....	9
2. Critères d'exclusion : .....	10
III. Variables étudiées.....	10
IV. Comment définir et diagnostiquer l'IRA chez la femme enceinte .....	14
V. Définition des post partum pathologiques rencontrés en réanimation: pré éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie, SHAG et Hémorragie du post partum .....	16
VI. Hémostase et grossesse: de l'adaptation physiologique à la décompensation lors de la pré éclampsie, du HELLP syndrome, du SHAG et de l'hémorragie de la délivrance.....	20
VII. Analyses statistiques.....	22
RESULTATS.....	23
I. Epidémiologie et Caractéristiques sur la période de 2008à 2012:.....	23
1. Population des parturientes de la région .....	23
2. Population des post partum transférés en réanimation.....	23
3. Population des insuffisantes rénales aiguës des post partum admises en réanimation .....	29
4. Epidémiologie de l'IRA, sa sévérité et son évolution:.....	38
III. Facteurs de risque d'insuffisance rénale aigue: comparaison de deux groupes: population IRA/ population NON IRA .....	39
1. Analyse univariée.....	39
2. Analyse multivariée .....	52
III. Facteurs de gravité : comparaison de trois groupes de sévérité : IRA1/IRA2/IRA3 en analyse univariée.....	53
IV. Evolution et pronostic.....	63
1. Groupe IRA1 .....	63
2. Groupe IRA2.....	64
3. Groupe IRA3.....	64

4. Détail des 8 cas d'insuffisance rénale chronique .....	66
DISCUSSION.....	68
I. Rappel des principaux résultats .....	68
1. Epidémiologie .....	68
2. Facteurs associés à l'IRA.....	69
3. Délais de récupération.....	70
II. Discussion des résultats .....	70
1. Epidémiologie .....	70
2. Discussion des principaux facteurs de risque associés a l'IRA .....	72
3. Facteur protecteur : l'Hystérectomie d'hémostase.....	81
III. Limites de notre étude .....	82
IV. Perspectives .....	83
CONCLUSION.....	86
ANNEXES.....	87
Bibliographie .....	92

# ABREVIATIONS

AG	Anesthésie Générale
ALR	Anesthésie Loco Régionale
CG	Culot Globulaire
CPA	Concentré de Plaquettes d'Aphérèse
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Low Platelet
HPP	Hémorragie du Post Partum
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGS II	Indice de Gravité Simplifié
IRA	Insuffisance Rénale Aigue
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
PE	Pré Eclampsie
PFC	Plasma Frais Congelé
PMA	Procréation Médicalement Assistée
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAC	Sérum Albumine Concentrée
SAD	Sérum Albumine Diluée
SHAG	Stéatose Hépatique Aigue Gravidique
Score de l'ISTH	Score de Coagulation Intra Vasculaire Disséminée de l'International Society for Thrombosis and Hemostasis
SCORE de RIFLE	Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease
VB	Voie Basse

# INTRODUCTION

## I. Problématique de l'IRA liée à la grossesse: Epidémiologie et Etat des connaissances actuelles

Ces dernières décennies ont permis d'observer une nette diminution de l'insuffisance rénale aigüe (IRA) au cours de la grossesse. Depuis les années 1960, l'incidence a diminué de une grossesse sur 3000 à une grossesse sur 20000 aujourd'hui dans les pays développés (1). La forme la plus sévère de l'IRA est la nécrose corticale. Il s'agit d'une destruction du cortex rénal secondaire à une ischémie rénale. La population de femmes enceintes est plus susceptible de développer une nécrose corticale que le reste de la population avec une incidence de 1 sur 80000 (2). Le recours à l'hémodialyse survient pour un cas sur 10000 à 20000 grossesses en cas de nécrose tubulaire aigüe (3)(4)(5)(2).

Cependant, l'incidence de l'IRA varie de manière importante en fonction des études et ce pour deux raisons principales (6). La première est l'absence de définition consensuelle de l'IRA. Pour certains, l'IRA se diagnostique à partir d'une créatininémie supérieure à 8 mg/L et pour d'autres l'IRA se détermine à partir du recours à l'épuration extra rénale. La seconde raison est la variabilité de son incidence en fonction du niveau de développement du pays dans lequel l'étude a été réalisée. En effet, l'incidence est plus élevée dans les pays en voie de développement. Dans une étude récente menée en Inde, l'incidence de l'IRA liée à la grossesse a été retrouvée dans une à 50 grossesses. Celle-ci représente plus de 20% des causes d'IRA globale (7). En revanche, l'accès aux soins, la prise en charge précoce des toxémies gravidiques et la diminution des complications septiques dans les pays développés ont permis un net recul de l'IRA.

Quelque soit le niveau de développement du pays, l'incidence des IRA va se répartir de manière chronologique, plus particulièrement à la fin du troisième trimestre de grossesse et autour de l'accouchement. Les étiologies de la défaillance rénale seront aussi variables en fonction du stade de la grossesse.

## II. Etiologies de l'insuffisance rénale aiguë liée à la grossesse

L'IRA liée à la grossesse peut être induite par les mêmes causes que dans la population générale (causes fonctionnelles, parenchymateuses, obstructives et septiques) mais elle est plus fréquemment liée aux pathologies spécifiques de la grossesse, et avec une distribution chronologique différente en fonction du terme. En effet l'incidence de l'IRA suit deux pics: premier et troisième trimestre. Le premier trimestre est marqué par les causes infectieuses, dominées par les avortements illégaux dans les pays en voie de développement, alors que l'IRA survenant au troisième trimestre est due aux pathologies spécifiques de la grossesse que l'on peut classer en différentes catégories: la pathologie pré éclamptique, le Stéatose Hépatique Aigue Gravidique (SHAG), les microangiopathies thrombotiques, les infections, l'hypovolémie et les causes obstructives. Les complications hémorragiques et les avortements illégaux compliqués de sepsis dominent les étiologies de l'IRA associée à la grossesse dans les pays en voie de développement(8).

**Concernant la pathologie pré éclamptique(PE)**, la pré éclampsie sévère et le HELLP syndrome représentent environ 40% des causes d'IRA liées à la grossesse(9). L'IRA complique 1% des pré éclampsies sévères, mais 3 à 15% des HELLP syndrome(10)(11) alors que leur incidence concerne que 3 à 5% des grossesses. Au cours de la PE, il est retrouvé de manière quasi constante une lésion caractéristique appelée endothéliose capillaire glomérulaire(12). Le rôle de la PE dans l'altération de la fonction rénale est lié aux désordres systémiques qu'elle engendre: dysfonction endothéliale, état de vasoconstriction, hypovolémie et majoration de l'état procoagulant. La résultante est la baisse du DFG et l'apparition d'une altération de la fonction rénale. Bien souvent, plusieurs mécanismes physiopathologiques s'intriquent. La PE joue un rôle de trigger lorsqu'il existe une néphropathie sous jacente qui était jusqu'à latente, ou fait le lit de l'IRA qui peut être aggravée par certaines situations. Ces situations peuvent être l'hypovolémie, conséquence d'une hémorragie de la délivrance, d'un état septique ou d'une hypoperfusion rénale sur bas débit, ou l'utilisation de traitements néphrotoxiques tels que les solutés de remplissage.

Il peut s'agir également de l'utilisation d'agents procoagulants sur un réseau vasculaire prothrombotique et sensibilisé par la PE. Ceci peut aboutir à une nécrose tubulaire aigue voir corticale(13).

**Le SHAG** complique 1/7000 à 1/20000 grossesses(14)(15). L'IRA survient dans au moins 60% des cas, la plus part sans nécessité de recours à l'EER(16)(17). La dysfonction rénale s'intègre dans un syndrome hépato rénal, et peut s'aggraver d'une nécrose tubulaire aigue, voire d'une nécrose corticale surtout en cas d'hypovolémie surimposée par une Hémorragie du Post Partum (HPP) (1).

**Les Micro Angiopathies Thrombotiques (MAT)** telles que le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT) et le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) ont une incidence de 1/25000 grossesses (18) et par définition sont associées à une insuffisance rénale (dans 2/3 des cas)(19). Bien que les MAT ne soient pas des pathologies spécifiques de la grossesse, celle-ci peut les déclencher. Ces pathologies font souvent partie du diagnostic différentiel de la PE sévère, du HELLP syndrome ou du SHAG lorsqu'il y a une atteinte rénale. Le PTT et le SHU sont majoritairement diagnostiqués en fin de grossesse ou durant le post partum chez des patientes dont le diagnostic initialement posé était une PE sévère. A la différence de la PE ou du SHAG, l'atteinte rénale, la thrombopénie, l'hémolyse mécanique et les manifestations ischémiques systémiques s'aggravent malgré l'interruption de la grossesse(19).

**Les complications septiques** de la grossesse ou du péripartum concernent principalement les pyélonéphrites, les chorioamniotites et les pneumonies. Une place à part est réservée pour les sepsis liés aux avortements illégaux qui sont responsables d'une importante morbidité et d'IRA dans les pays en voie de développement.

**Les hypovolémies** rendent compte d'une hypoperfusion rénale à l'origine d'une ischémie rénale. Dans la grossesse, les causes d'hypovolémie sont l'hémorragie d'origine utérine lors de la délivrance le plus souvent, et les vomissements gravidiques incoercibles. La dysfonction rénale secondaire à l'hypoperfusion induite par l'hypovolémie, peut être largement aggravée lorsque s'y associent des troubles de la coagulation sévères avec formation de microthrombi.

**Les insuffisances rénales de cause obstructive** sont plus rares, facilitées par les modifications physiologiques de la grossesse. On retrouve les obstructions urétérales bilatérales secondaires à l'utérus gravide et les néphrolithiases(1).

### III. Motifs de transfert en réanimation

Le pourcentage des femmes admises en unité de soins intensifs dans le cadre d'une complication liée à la grossesse ou à l'accouchement, est estimé à 2% voir moins dans les pays développés mais peut s'élever au-delà de 10% dans les pays en voie de développement (20)(21).

Quelque soit le niveau de développement du pays, les dysgravidies ou complications de l'accouchement à l'origine du transfert en réanimation sont l'HPP, les pathologies hypertensives de la grossesse suivies par le sepsis (22)(23).

En France l'incidence des pathologies du post-partum qui nécessitent une prise en charge en réanimation concerne moins de un pourcent des motifs d'entrée en réanimation. Pour 100000 grossesses, environ 100 patientes nécessiteront une prise en charge en réanimation(24). On retrouve les mêmes motifs de transfert à savoir l'hémorragie du post-partum (25 à 50%), les complications de la PE (29 à 35%), les détresses respiratoires aiguës (10 à 35%), les atteintes hépatiques sévères et les états septiques (24).

Cependant, les morbidités maternelles sévères progressent dans nos pays développés (25) et ce pour des raisons démographiques telles que l'augmentation de l'âge maternel, l'augmentation de l'obésité et du taux de césariennes. De plus le recours de plus en plus fréquent à la Procréation Médicale Assistée (PMA) augmente le nombre des grossesses multiples et le taux de morbi-mortalité périnatale (25)(26) .

Des études récentes retrouvent une tendance à l'augmentation de l'incidence des HPP secondaire à une atonie utérine et du taux d'hystérectomie d'hémostase de manière inexpliquée (27)(28). Dans l'état du New South Wales en Australie, l'incidence de l'HPP a progressé de manière significative de 8,3% en 1994 à 10,7% en 2002 (augmentation de 29%) (27). Au Canada, la même constatation, l'incidence de l'HPP est passée de 4,1% en 1991 à 5,1% en 2004 (augmentation de 24%) et le taux d'hystérectomie d'hémostase a augmenté de 24 pour 100 000 accouchements en 1991 à 41.7 pour 100 000 accouchements en 2004( augmentation de 73%) (28).

#### IV. But de l'étude

L'observation récente d'une fréquence et d'une gravité plus élevées d'IRA du post partum dans la région Nord-Pas de Calais a motivé une déclaration de pharmacovigilance et la mise en place d'un comité de surveillance du post partum pathologique, soulevant entre autre l'hypothèse de l'imputabilité de l'acide tranéxamique dans la prise en charge des HPP.

L'atteinte rénale est complexe parce que ses mécanismes physiopathologiques sont souvent multiples et intriqués, il serait intéressant d'étudier ses facteurs de risque.

Il n'y pas d'étude récente sur l'épidémiologie des IRA du post partum, leurs déterminants, leurs facteurs pronostiques ni sur leurs évolutions.

C'est dans ce cadre que notre étude vise à déterminer l'incidence de l'IRA au sein de la population de post partum pathologiques admis en réanimation. Cette incidence sera rapportée au nombre d'accouchements dans notre bassin de population avec une évaluation de son évolution de 2008 à 2012.

Nous déterminerons des facteurs de risque associés à la survenue de l'IRA chez les patientes admises en réanimation pour post partum pathologique et nous rechercherons les facteurs de risque associés à la survenue des insuffisances rénales les plus sévères nécessitant le recours à l'épuration extra rénale. Nous étudierons l'évolution des patientes insuffisantes rénales aiguës et leurs délais de récupération. Les patientes conservant une insuffisance rénale chronique dialysée seront détaillées pour évaluer l'existence d'une particularité dans leur terrain, leur dysgravidie, leur post partum pathologique et leur prise en charge associée à leur évolution défavorable.

# MATERIELS ET METHODES

## I. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective et multicentrique concernant la population des patientes hospitalisées en réanimation dans les suites immédiates de leur accouchement. Cette étude a été conduite dans 3 services de réanimation du Nord-Pas de Calais: Lille, Lens et Valenciennes sur une période de 5 ans, de 2008 à 2012 inclus.

L'objectif principal est de rechercher les facteurs de risque associés à l'IRA compliquant les post partum pathologiques. Les objectifs secondaires consistent à mettre en évidence des facteurs de sévérité, à dresser l'épidémiologie de l'insuffisance rénale aigue des post partum pathologiques, son évolution au cours des 5 années étudiées, les délais de récupération et à détailler les cas d'insuffisances rénales aiguës devenues chroniques.

## II. Population étudiée

### 1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus toutes les patientes admises en réanimation dans les suites immédiates de leur accouchement sur une période de 5 ans, de 2008 à 2012 inclus, à Lille, Lens et Valenciennes. Le critère d'entrée des patientes dans l'étude était le post-partum pathologique nécessitant une prise en charge en service de réanimation. Sur l'ensemble des complications graves du post partum justifiant le transfert des patientes en réanimation, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux pathologies spécifiques de la grossesse que sont la PE, le HELLP syndrome, l'éclampsie et les hémorragies de la délivrance à cause de leur fréquence de recours à une prise en charge en réanimation. Nous nous sommes également intéressés aux autres types de dysgravidies bien que plus rare, telles que les SHAG et les sepsis. Au total 182 patientes ont été incluses. Nous avons ensuite déterminé deux populations non IRA et IRA.

Cette population d'IRA était divisée en 3 groupes de patientes, en fonction de la sévérité de l'IRA. La sévérité de l'atteinte rénale était stratifiée en fonction de la valeur de la créatininémie la plus élevée retrouvée depuis leur accouchement jusqu'à la sortie du service de réanimation. Le recours à l'épuration extra rénale déterminait le groupe d'IRA le plus sévère.

- Groupe 1 : IRA avec une créatininémie entre 10 et 29 mg/l.
- Groupe 2 : IRA avec une créatininémie  $\geq 30$  mg/l
- Groupe 3 : IRA nécessitant le recours à l'épuration extra rénale.

Le nombre d'accouchements dans chaque bassin de vie fait l'objet d'un suivi d'indicateurs des réseaux périnatalité de notre région.

## 2. Critères d'exclusion :

Les patientes admises en réanimation pendant leur grossesse étaient exclues. Tout dossier présentant trop de données manquantes d'ordre clinique, thérapeutique ou biologique était exclu. 2 dossiers ont été exclus pour décès maternel survenant en réanimation, il s'agissait d'un cas d'embolie amniotique et un cas de mort cérébral sur choc hémorragique compliqué de troubles de l'hémostase gravissimes.

## III. Variables étudiées

Nous avons recensé toutes les patientes admises en post partum en réanimation de 2008 à 2012 à Lille, Lens et Valenciennes, en étudiant leurs dossiers obstétricaux, anesthésiques, leurs séjours en réanimation, et le suivi en néphrologie lorsqu'elles le nécessitaient. Nous avons relevé plusieurs types de variables cliniques, thérapeutiques et biologiques durant le pré partum, la délivrance et le post partum en réanimation. Dans un premier temps une comparaison de deux groupes était réalisée entre le groupe IRA et le groupe non IRA pour évaluer l'incidence de chaque variable à l'intérieur des deux groupes.

Dans un second temps une comparaison en sous groupe a été réalisée à l'intérieur de la population d'IRA pour comparer les groupes IRA1, IRA2 et IRA3. Les mêmes variables avaient été reprises pour définir quels étaient les déterminants de la survenue des IRA les plus sévères.

#### Données maternelles:

- Age
- Présence d'une obésité avant la grossesse
- Gestité, parité

#### Pathologie obstétricale:

- Diabète gestationnel
- Toxémie: PE isolée ou associée à un HELLP, éclampsie

La précocité de survenue de la PE était relevée et déterminée par son apparition avant la 34 SA.

- SHAG
- Sepsis

#### Données de l'accouchement:

- Terme
- Type d'anesthésie loco régionale ou générale
- Voie d'accouchement: basse ou césarienne
- La survenue d'une mort fœtale.

#### Complications hémorragiques:

- Volume de saignement (ml)
- Origine de l' HPP: - Isolée, c'est-à-dire liée à une atonie utérine, une mauvaise insertion placentaire ou une plaie

-Associée à une PE, un HELLP ou un sepsis.

- Survenue d'une instabilité hémodynamique basée sur des critères tensionnels, avec une PAS < 90mmHg ou une PAM  $\leq$  60 mmHg, ou le recours aux amines vasoactives.

- Thérapeutiques médicales administrées:

Prise en charge thérapeutique du côté anesthésique et réanimatoire avec relevé précis depuis la survenue de l'hémorragie de la délivrance jusqu'au maintien d'une stabilité hémodynamique ainsi que la correction des troubles de l'hémostase en réanimation:

- des solutés de remplissage (cristalloïdes, colloïdes de synthèse, Sérum Albumine Diluée, Sérum Albumine Concentrée).
- des transfusions de produits sanguins labiles (Concentré Globulaires, Plasma Frais Congelé, Concentré Plaquettaire)
- des thérapeutiques pro coagulantes (fibrinogène) et anti fibrinolytiques (Acide Tranéxamique: EXACYL® avec étude de l'association fibrinogène+ EXACYL®)
- des utérotoniques : NALADOR® (ou sulprostone),

Le SYNTOCINON® (ou analogue de l'ocytocine post-hypophysaire) n'était pas relevé. En effet, il est utilisé dans diverses indications comme la facilitation des contractions durant le travail, en prophylaxie et curatif des HPP. Or les quantités de SYNTOCINON ® reçues durant le travail n'étant pas mentionnées dans les dossiers, la quantité reçue et notée au cours d'une hémorragie de la délivrance n'est pas le reflet de la quantité totale reçue depuis le début du travail. Son analyse serait source d'erreurs méthodologiques.

- Thérapeutique interventionnelle
  - embolisation
  - ligatures artérielles
  - hystérectomie d'hémostase

#### Données de l'hospitalisation en réanimation :

- Année
- Lieu de la réanimation: Lille, Lens, Valenciennes
- Score de gravité IGS II
- Durée d'hospitalisation.

Gestion de l'HTA, reflet de sa sévérité: En cas d'HTA liée à une toxémie gravidique, le nombre total de médicaments anti hypertenseurs administrés en réanimation étaient relevés ainsi que le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Le nombre d'anti hypertenseurs nécessaires pour stabiliser le niveau tensionnel des patientes est proportionnel à la sévérité de l'HTA. Cette sévérité était donc considérée comme facteur de risque potentiel d'IRA.

Agents néphrotoxiques:

- Administration de produit de contraste iodé
- Aminosides
- Aucune patiente ne recevait d'AINS dans notre étude

Détails de l'IRA:

- L'existence d'une anurie à l'admission
- Recours aux diurétiques
- Recours à l'épuration extra rénale et nombre de séances d'épuration en réanimation
- Recours à un transfert en néphrologie
- Score de RIFLE à l'entrée et à la sortie de l'hospitalisation en réanimation
- Délai de récupération (en se référant au suivi néphrologique des patientes devenues insuffisantes rénales au décours de leur accouchement et contrôle téléphonique des paramètres de l'évolution pour les dossiers encore en cours).
- Documents d'imageries et biopsies

Données biologiques: Les données biologiques étaient relevées sur trois périodes successives, en pré partum, en per partum et post partum. La période du post partum concernait le séjour en réanimation, avec un relevé quotidien de J0 à J6 et le jour de la sortie. Nous relevions la créatininémie plasmatique pour diagnostiquer, et graduer l'atteinte rénale. La protéinurie faisait l'objet d'importantes données manquantes, ne permettant pas son analyse et son extrapolation à l'atteinte rénale. La survenue d'une hémolyse mécanique était retenue par le dosage de l'haptoglobine, des schizocytes et des LDH (lactate déshydrogénase).

L'hémolyse entraîne la formation des dépôts glomérulaires. La CIVD fibrinolytique s'accompagne de microthrombi responsables de micro-ischémies, c'est pourquoi l'association d'une hémolyse aux thérapeutiques pro coagulantes a été testée comme facteur éventuellement aggravant de complications rénales: hémolyse-fibrinogène, hémolyse- Acide Tranéxamique et hémolyse-fibrinogène- Acide Tranéxamique

Les troubles de l'hémostase sévère étaient diagnostiqués par le calcul du score ISTH (en relevant l'allongement du Temps de Quick, du taux de plaquettes, du fibrinogène, et des marqueurs de la dégradation de la fibrine). Un trouble de la coagulation était retenu comme sévère lorsque le score ISTH était supérieur ou égal à 3 .Le but était de rechercher une corrélation entre un trouble de l'hémostase sévère et la survenue d'une IRA. Nous avons analysé l'association d'un score  $ISTH \geq 3$  avec l'Acide Tranéxamique et avec une hémolyse.

#### IV. Comment définir et diagnostiquer l'IRA chez la femme enceinte

L'augmentation physiologique du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez la femme enceinte abaisse la créatininémie de 0,4 à 0,5mg/dL, ce qui peut masquer une altération précoce de la fonction rénale. Les recommandations d'expert de 2008 définissent un seuil pathologique chez la femme enceinte pour une valeur de créatininémie plasmatique supérieure à 10 mg/L(29). Plusieurs outils diagnostiques existent afin de déterminer et de quantifier le degré d'une insuffisance rénale aiguë, mais aucun n'a été établi spécifiquement pour la femme enceinte ni adapté en fonction des modifications physiologiques liées à la grossesse. Les scores de RIFLE (Risk of Renal Failure, Injury to Kidney, Failure of Kidney Function, Loss of Kidney Function, et End-stage Renal Failure) et AKIN (Acute Kidney Injury Network) étaient initialement utilisés et approuvés en dehors de la grossesse (30). Silva et al. ont évalué leur pertinence au cours de l'IRA pendant la grossesse et ont conclu à leur fiabilité. Cependant, l'estimation du débit de filtration glomérulaire chez la femme enceinte est loin d'être standardisée Le MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) utilisé pour évaluer la fonction rénale chez les patients atteints de pathologie rénale chronique n'a pas été étudié pour les femmes enceintes (31).

Les recommandations d'expert de 2008 excluent son extrapolation à l'évaluation de l'atteinte rénale chez les femmes enceintes. En effet, la baisse physiologique de la créatininémie lors de la grossesse n'est pas seulement due à l'augmentation du DFG mais aussi à l'hémodilution c'est pourquoi le MDRD sous-estime le DFG chez la parturiente (32). En 2007, deux études prospectives ont étudié la précision du MDRD pour l'évaluation du DFG chez les femmes enceintes. L'étude de Smith et al. (33) a comparé la valeur du MDRD par rapport à la clairance de l'inuline et de la créatinine sur le recueil des urines des 24h dans trois groupes de femmes enceintes: volontaires saines, pré éclamptiques et insuffisantes rénales chroniques avant la grossesse. Alper et al. (34) ont comparé la clairance de la créatinine des urines des 24h, le score de Cockcroft-Gault et le MDRD chez des femmes pré éclamptiques. Ces deux études ont conclu que le MDRD et le Cockcroft-Gault ne permettent pas une évaluation précise du DFG chez la femme enceinte car le MDRD sous estime le DFG et le Cockcroft-Gault le surestime. Le score de Cockcroft-Gault a donc été exclu des recommandations d'experts de 2008.

Au regard de ces études, la meilleure manière d'évaluer le DFG chez la femme enceinte reste donc la clairance de la créatinine sur les urines des 24h.

L'estimation de la protéinurie est importante au cours de la grossesse puisqu'elle permet de dépister une PE. De manière simple et facilement reproductible, l'évaluation de la protéinurie par l'utilisation de la bandelette urinaire reste l'outil diagnostique le plus utilisé. Cependant, cette méthode est associée à un taux élevé de faux positifs et de faux négatifs rendant son interprétation hasardeuse si on la compare à la mesure de la protéinurie sur des urines de 24h. Le problème du recueil des urines des 24h est sa difficulté de réalisation et ses limites: modalités de recueil difficiles pour les patientes, avec erreurs d'interprétation si les recueils sont insuffisants ce qui peut amener à des conclusions discordantes. Des études se sont penchées sur l'utilisation du ratio protéine/créatinine urinaire comme outil diagnostique facilement reproductible et le plus précis possible pour dépister une PE (35)(36). Cependant, le ratio protéine/créatinine urinaire fait l'objet de controverses et de conclusions discordantes à cause de l'hétérogénéité des populations étudiées et de l'absence de seuil commun pour le ratio protéine/créatinine.

Une méta analyse récente a déterminé un ratio protéine/créatinine urinaire d'une valeur de 0,3 à 0,35, avec une sensibilité et une spécificité proche de 75%, comme valeur se rapprochant de manière la plus précise possible d'une protéinurie significative (supérieure à 300mg/24h) (37). Cependant, l'utilisation de ce ratio ne peut supplanter la méthode de référence mais peut être utilisé en plus de l'analyse des urines des 24h lorsque celle-ci est imprécise (37).

## V. Définition des post partum pathologiques rencontrés en réanimation: pré éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie, SHAG et Hémorragie du post partum

### **Toxémies gravidiques: Pré éclampsie, HELLP syndrome et Eclampsie:**

La définition consensuelle de la PE est l'association d'une HTA  $\geq 140/90$  mmHg à une protéinurie  $\geq 300$  mg/24h à partir de la 20<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) (38). Sa sévérité est caractérisée par la survenue d'au moins un des signes suivant:

- une PAS  $> 160$  mmHg ou/et PAD  $> 110$  mmHg,
- une atteinte rénale avec une oligurie  $< 500$  ml/24h ou une créatininémie  $> 15$  mg/dL, ou une protéinurie  $> 5g/24h$ ,
- un œdème aigu du poumon,
- la survenue d'une barre épigastrique persistante,
- un HELLP syndrome,
- une éclampsie ou des signes neuro sensoriels,
- une thrombopénie  $< 100000/mm^3$ ,
- un hématome rétro placentaire,
- un retard de croissance intra-utérin.

On peut distinguer plusieurs types de PE: la PE précoce, la PE tardive et la PE associée au HELLP syndrome (39). Quelle soit précoce ou tardive, elle est la résultante d'une hypoxie placentaire dont le mécanisme étiologique et les conséquences pronostiques diffèrent. La PE précoce ou placentaire survient avant la 34<sup>e</sup> SA. L'anomalie primitive est placentaire avec un défaut d'invasion cytotrophoblastique. Son évolution se solde d'une importante morbidité maternelle et fœtale, liée à son terme précoce et ses complications systémiques. La PE tardive survient à partir de la 34<sup>e</sup> SA.

Elle est la conséquence d'une altération du réseau vasculaire maternel malgré une implantation et une vasculogénèse placentaire normales. Cette pathologie vasculaire maternelle est favorisée par les facteurs de risque vasculaires que sont l'âge, l'obésité, le diabète, l'HTA et la dyslipidémie.

A la vue de ces différentes formes de PE, des recommandations d'experts récentes (Guidelines of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand, 2008) associent d'emblée des signes de sévérité à la définition de la PE(40), soit l'association d'une HTA à partir de la 20<sup>e</sup> SA avec l'une des complications suivantes: rénale, OAP, HELLP syndrome, coagulopathie, symptômes neurologiques, retard de croissance intra-utérin, ou hématome rétro placentaire (40).

Il existe bien souvent des PE atypiques, telles que l'association d'une HTA avec une atteinte systémique sans protéinurie (41), d'une protéinurie avec atteinte systémique sans HTA; des PE précoces < 20 SA, des PE apparaissant dans le post partum, et des PE sur HTA chronique (42)(43).

La PE peut se compliquer de HELLP syndrome (Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets). Il s'agit d'une forme particulière de la PE, décrit en 1982 par Weinstein (44). Le HELLP syndrome est une microangiopathie gravidique localisée dans les sinusoides hépatiques. Celle-ci est responsable de nécrose péri portale secondaire à l'obstruction de vaisseaux hépatiques par les microthrombi, ce qui explique la cytolysé hépatique et la survenue possible d'un hématome sous capsulaire du foie et sa séméiologie. En effet, les manifestations cliniques du HELLP syndrome sont les douleurs épigastriques, isolées ou associées à des douleurs de l'hypochondre droit, les nausées et vomissements. Sa définition, sa prise en charge et son pronostic font encore l'objet de controverses à cause du manque de critères diagnostiques précis et standardisés. Cependant, Sibai (45) a proposé en 1990 une définition biologique pragmatique: l'association d'une thrombopénie inférieure à  $100.10^9/l$  avec une cytolysé hépatique (ASAT supérieurs à 70 UI/l) et une hémolyse mécanique diagnostiquée par la présence de schizocytes, un taux de LDH supérieur à 600UI/l et une bilirubine totale supérieure à 12mg/l. Le HELLP est le plus souvent mis en évidence au cours de la surveillance d'une PE. Il complique une PE dans 4 à 12% des cas, et une éclampsie dans 30 à 50% des cas (46)(47).

Le HELLP syndrome peut survenir en post partum dans 30% des cas (10). Sa morbidité maternelle est importante, il peut se compliquer d'IRA dans 7% des cas (10), de CIVD dans 15% des cas et d'épanchement pleural dans 6% des cas (48) Ces complications sont plus importante dans les formes complètes du HELLP syndrome (48). En effet, parallèlement aux formes complètes, il existe des formes incomplètes ou partielles (49): EL(cytolyse hépatique isolée), HEL(hémolyse avec cytolysse), ELLP(cytolyse avec thrombopénie) et LP (low platelets). Dans l'étude d' Audibert et al en 1996, cette différence de morbidité plus importante dans les formes complètes n'était pas expliquée par sa prise en charge diagnostique ni thérapeutique, plus rapide et précoce que dans les formes incomplètes, mais rendait compte d'une moindre incidence des complications dans les formes incomplètes de HELLP syndrome (48).

L'éclampsie est définie par l'existence de convulsions généralisées et/ou des troubles de conscience qui surviennent au cours de la grossesse ou du post-partum, dans un contexte de pré éclampsie (PE), et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant. Les crises convulsives surviennent majoritairement avant l'accouchement mais peuvent se manifester jusqu'au 23<sup>e</sup> jour après l'accouchement, bien que la majorité des éclampsies du post-partum ait lieu dans les 48 premières heures. Les crises convulsives sont le plus souvent précédées de prodromes, notamment de céphalées. L'éclampsie se complique plus fréquemment de HELLP syndrome, d'hématome rétroplacentaire [HRP], de coagulation intravasculaire disséminée [CIVD] et d'insuffisance rénale aiguë ou d'œdème aigu du poumon (50). L'atteinte microcirculatoire, microthrombotique ischémique et endothéliopathique placentaire touche tous les organes: cerveau, cœur, poumon, foie, rein, pancréas.

### **SHAG:**

La Stéatose Hépatique Aigue Gravidique (SHAG) est une urgence gravidique, qui se complique d'hépatite fulminante en l'absence de prise en charge. L'incidence du SHAG varie d'une 1/7000 à 1/20000 grossesses (51). Cette pathologie est liée à une diminution de l'activité de la chaîne longue de la 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase (*long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A*), entraînant un déficit de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.

Ce déficit est dû à une anomalie transmissible sur le mode autosomique récessif et lié à une mutation localisée sur le chromosome 2 codant la sous-unité  $\alpha$  de la protéine trifonctionnelle mitochondriale chez la mère et le fœtus (52). L'accumulation d'acides gras à longue chaîne se dépose dans les tissus hépatiques de la mère. L'atteinte histologique correspond à la présence d'une infiltration microvésiculaire lipidique dans l'hépatocyte sans inflammation ni nécrose. Le tableau clinique est marqué par des nausées et vomissements, accompagnés de douleurs abdominales épigastriques ou de l'hypocondre droit avec ictère. Il existe un syndrome polyuro-polydipsique associé. On peut retrouver des signes d'encéphalopathie hépatique, avec troubles confusionnels et coma, et un syndrome hémorragique si le diagnostic est retardé. L'atteinte rénale survient dans 90% des cas, il s'agit d'un syndrome hépato-rénal qui peut s'aggraver de nécrose tubulaire aigue en cas d'hypovolémie induite par une HPP (1). L'examen histologique retrouve la présence de vacuolisations lipidiques dans les cellules tubulaires et des occlusions des lumières capillaires par du matériel fibrinoïde. Sur le plan biologique, il est mis en évidence une cytolysse hépatique, une insuffisance hépatique dans les formes évoluées. L'imagerie est peu contributive dans ce contexte, avec mise en évidence d'une hyper-échogénicité hépatique à l'échographie, ou un aspect hypodense et hétérogène par résonance magnétique. Le traitement consiste en une interruption immédiate de la grossesse, avec guérison le plus souvent sans séquelles quelques jours après l'accouchement si la prise en charge est précoce.

### **L'hémorragie de la délivrance et protocole de prise en charge:**

L'hémorragie de la délivrance est un saignement excessif provenant du tractus génital qui survient dans les 24 premières heures après l'expulsion fœtale par les voies naturelles (>500 ml) ou par césarienne (>1000ml) (53). Il s'agit d'un saignement brutal, imprévisible et de grand débit. L'hémorragie est dite sévère si les pertes sanguines excèdent 1000ml pour un accouchement par voie basse et 1500ml après une césarienne (53). Sa prise en charge doit être précoce, rapide, multidisciplinaire et obéissant à un algorithme décisionnel selon les recommandations de 2004 du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (54). Ces recommandations déterminent trois étapes: HPP initiale, HPP grave et HPP sévère. Le traitement associe la correction du choc hémorragique et des troubles de l'hémostase à des gestes obstétricaux dont la rapidité va conditionner l'évolution du processus (55).

## VI. Hémostase et grossesse: de l'adaptation physiologique à la décompensation lors de la pré éclampsie, du HELLP syndrome, du SHAG et de l'hémorragie de la délivrance.

Tout au long de la grossesse, la femme se prépare à se protéger d'une hémorragie lors de la délivrance en adaptant ses capacités de coagulation. La grossesse normale est un état d'hypercoagulabilité par activation endothéliale et de l'hémostase primaire. On retrouve une augmentation des facteurs de coagulation plasmatique, associée à une baisse d'activité des inhibiteurs physiologiques (diminution de l'activité de la Protéine S de 50%, résistance à la Protéine C, et baisse de 15% de l'activité antithrombine) et à une réduction des capacités fibrinolytiques par présence du PAI-2 d'origine placentaire et réduction du t-pA. La production de thrombine est augmentée durant la grossesse et elle est compensée par l'antithrombine générant un taux élevé de complexes thrombine- antithrombine. Une décompensation peut survenir générant la formation de caillots de fibrine avec une fibrinolyse réactionnelle physiologique compensée. Le taux de D-Dimères est élevé en fin de grossesse, stade où l'état procoagulant est à son apogée pour assurer l'hémostase suffisante lors de la délivrance. Une thrombopénie gestationnelle est observée en fin de grossesse par phénomène de dilution et phénomène compensatoire par destruction plaquettaire (56).

Dans la PE, l'hypercoagulabilité est renforcée par des lésions endothéliales, un syndrome inflammatoire systémique maternel, une thrombopénie secondaire à l'activation plaquettaire et à la destruction par un processus microthrombotique. La formation de complexes Thrombine-Anti-Thrombine (TAT) lié à un excès de génération de thrombine y est également retrouvée à un seuil plus élevé que dans la grossesse normale. Cet état d'hypercoagulabilité compensé est un phénomène dynamique et fragile qui peut se décompenser en «coagulation intravasculaire chronique» (57) responsable de signes cliniques de microthromboses: cytolysse du HELLP syndrome, zones d'ischémies occipitotemporales lors de l'éclampsie, infarctus placentaires, insuffisance rénale. Lorsque les capacités de compensation de l'hypercoagulabilité sont dépassées, le risque hémorragique est majeur. Cette situation est provoquée en cas de libération massive du facteur tissulaire dans la circulation maternelle observée dans l'HRP, l'éclampsie et la mort fœtale in utéro.

La symptomatologie clinique s'exprimera par une hémorragie massive incoagulable lors de la délivrance avec perte de contrôle de la fibrinolyse en raison de la chute brutale du PAI-2 d'origine placentaire et du relargage des activateurs du plasminogène. Il s'en suit un processus de défibrination (58).

En dehors des situations de PE, la situation pro coagulante et anti fibrinolytique de la grossesse peut s'inverser dans les minutes qui suivent la délivrance. La chute brutale de l'inhibiteur de la fibrinolyse d'origine placentaire (PAI-2), le relargage du plasminogène et du facteur tissulaire dans la circulation maternelle entraînent alors une HPP. L'activation explosive de la fibrinolyse touche la fibrine formée et le fibrinogène plasmatique, entraînant une défibrination et une hypofibrinogénémie majeure avec syndrome hémorragique incontrôlable (58).

Dans le SHAG, l'insuffisance hépatique est à l'origine d'un risque hémorragique par défaut de synthèse des facteurs de coagulation, d'un risque thrombotique par baisse de l'antithrombine et d'un risque fibrinolytique par réduction de l'alpha antiplasmine.

## VII. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés pour les variables :

- Qualitatives binaires : en nombre (pourcentage)
- Quantitatives : les variables quantitatives sont présentées en médiane (espace interquartile : 25ème-75ème percentiles). Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) est aussi renseignée.

Une première analyse descriptive a été réalisée sur la population globale de notre étude afin de la décrire et de discerner notre population non IRA de notre population IRA. La population d'IRA était séparée en 3 groupes de sévérité croissante afin de comparer ces groupes de manière descriptive.

Ensuite une analyse univariée de facteurs de risque associés à la survenue d'IRA a été réalisée premièrement sur la population globale des patientes admises en post partum en réanimation et deuxièmement, au sein de chaque groupe de sévérité croissante d'IRA, en comparant leurs facteurs de risque. Pour les variables qualitatives, le test du Chi-2 ou le test d'exact de Fisher étaient utilisés.

Les variables quantitatives étaient analysées grâce à un test U de Mann-Whitney avec un détail du tableau de contingence pour la comparaison de deux groupes que sont le groupe non insuffisance rénale aigue et le groupe insuffisance rénale aigue. Le test de Kruskal Wallis a été utilisé pour comparer des variables quantitatives au sein des trois groupes de sévérité d'insuffisance rénale aigue. Tous les tests statistiques étaient de signification bilatérale. La différence était considérée comme significative si  $p < 0,05$ .

Une analyse multivariée a ensuite été conduite afin de déterminer les facteurs indépendamment associés au risque de survenue d'IRA dans la population globale. Cette analyse multivariée n'a pu être menée dans la recherche de facteur de risques associés aux IRA les plus sévères du fait de la petite taille des 3 échantillons de population. Toutes les variables ayant un  $p < 0,20$  en analyse univariée étaient introduites en analyse multivariée. Les variables redondantes n'étaient pas incluses.

Une analyse en régression logistique, puis un modèle pas à pas et une validation d'échantillonnage selon la méthode de bootstrap ont été pratiqués. Un risque de première espèce  $\alpha < 5\%$  a été retenu comme significatif. L'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% ont été déterminés.

# RESULTATS

## I. Epidémiologie et Caractéristiques sur la période de 2008 à 2012:

### 1. Population des parturientes de la région

Selon les chiffres des réseaux de natalité du Nord -Pas de Calais, 284 520 accouchements ont été réalisés sur la période de 2008 à 2012, dont 27230 (9,6%) accouchements à la maternité de Jeanne de Flandres, 13163 accouchements (4,6%) à la maternité de LENS, et 18909 accouchements (6,6%) à la maternité de Valenciennes. Ces maternités de Lille, Lens et Valenciennes représentent les principales maternités de recours de niveau III dans notre région Nord-Pas de Calais et les principales maternités à l'origine d'un transfert en réanimation. Les autres patientes provenaient des maternités périphériques de la région Nord-Pas de Calais. De 2008 à 2012, 182 patientes ont été hospitalisées dans un des 3 services de réanimation de Lille, Lens et Valenciennes en post partum immédiat. La proportion de post partum pathologiques transférés en réanimation représente 0,64‰ des accouchements dans la région Nord-Pas de Calais sur cette même période soit un accouchement sur 1500.

### 2. Population des post partum transférés en réanimation

#### *a) Maternités d'origine :*

Le service de réanimation de Lille avait admis 105 patientes dont 62 (59%) provenaient des maternités périphérique et 43 (41%) de la maternité de Jeanne de Flandres.

Le service de réanimation de Valenciennes avait admis 47 patientes dont 36 (77%) provenaient de la maternité de Valenciennes et 11 (23%) des maternités périphériques.

Le service de réanimation de Lens avait admis 30 patientes dont 20 (66%) provenaient de la maternité de Lens et 10 (33%) des maternités périphériques.

La majorité des patientes admises en réanimation étaient issues de la maternité affiliée au même hôpital sauf pour Lille où la majorité des transferts provenait des maternités périphériques.

*b) Caractéristiques de la population :*

L'âge moyen des patientes était de 30 ans (17-46). Le score IGS II médian à l'admission en réanimation était de 21(6-91). La durée de séjour moyenne était de 3 (1-21) jours. Concernant les données obstétricales, les patientes avaient une gestité moyenne de 2 (1-10) et une parité de 1 (0-8). La grossesse était gémellaire chez 11 patientes soit 6,04 % des patientes incluses dans notre étude. Aucune grossesse multiple à plus de 2 fœtus n'était retrouvée dans l'étude. Aucune donnée concernant la PMA n'était suffisamment précisée pour les relever dans notre recueil de données et en faire une analyse statistique.

Le terme moyen était de 35,2 SA. Selon la définition de la prématurité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nous retrouvions dans notre étude 89 patientes accouchant à terme soit 50,6% ( $\geq 37$  SA), 50 patientes soit 28,4% accouchaient entre la 32 SA et 36 SA (prématurité moyenne), 20 patientes soit 11,4% accouchaient entre 28 SA et 32 SA (grande prématurité) et 17 patientes soit 9,7% donnaient naissance à un très grand prématuré ( $< 28$  SA).

L'accouchement se déroulait en grande majorité par césarienne pour 128 patientes (70,72%) admises en réanimation. 53 patientes accouchaient par Voie Basse soit 29,28%. Il nous manquait l'information pour une patiente. On retrouvait 22 morts fœtales à l'accouchement (12,09%).

Concernant les données anesthésiques, 88 patientes soit 52,69% bénéficiaient d'une anesthésie loco régionale (rachianesthésie, péridurale ou rachi-péri combinée). On relevait un accouchement sous anesthésie générale dans 47,31 % des cas soit 79 patientes.

*c) Motif du transfert en réanimation:(tableau1)*

L'analyse des motifs de transfert en réanimation retrouvait deux types de complications principales: la pathologie pré éclamptique et l'HPP. Ces deux grandes entités pathologiques étaient souvent intriquées et dans certains cas associés à un sepsis.

Dans la pathologie pré éclamptique, on distinguait la PE sans HELLP syndrome et le HELLP syndrome. Ces formes pouvaient se compliquer d'une éclampsie ou s'associer à une HPP.

Parmi les 103 pathologies pré éclamptiques (56,59%):

29 cas de PE sans HELLP syndrome dont 20 cas sans HPP et 9 cas avec HPP.

74 HELLP syndrome (40,66% de la population globale et 72% des PE) dont 44 sans HPP et 30 cas avec HPP.

21 patientes avaient présenté une éclampsie (20,39% des PE).

La pathologie pré éclamptique était précoce (<34 SA) dans 46 cas soit 44,66% des PE.

L'hémorragie du post partum survenait chez 109 (59,89%) patientes:

Le volume moyen de saignement était de 2955 ml [600-10000].

L'HPP était indépendante de toute toxémie gravidique chez 70 patientes (64,22% des HPP) dont 11 cas dans un contexte de sepsis.

L'HPP était associée à une pathologie pré éclamptique pour 39 patientes (35,78% des HPP).

L'HPP était associée à une PE sans HELLP syndrome dans 9 cas et à un HELLP syndrome chez 30 patientes.

Il n'était pas retrouvé d'autres causes d'hémorragie de la délivrance.

Les autres pathologies retrouvées étaient le SHAG avec 5 cas (2,75%).

17 (9,34%) patientes avaient présenté un sepsis: 11 cas étaient à l'origine d'une HPP, 3 cas de sepsis étaient associés à un HELLP syndrome, 1 cas de sepsis était associée à une PE, et les 2 autres sepsis étaient isolés.

36 patientes avaient présenté une instabilité hémodynamique (18,78%) définie par une chute de la PAS < 90mmHg ou le recours aux amines vasoactives.

Des troubles de l'hémostase sévère (SCORE ISTH>3) étaient retrouvées chez 57 patientes (38,78%) dont 35 données manquantes et une hémolyse mécanique survenait chez 98 patientes (74,24%) dont 50 données manquantes.

**Tableau 1 : Description des pathologies du post partum rencontrées en réanimation**

<b>PATHOLOGIES A L'ORIGINE DU TRANSFERT</b>	<b>nombre (%)</b>
<b>PATHOLOGIE PRE ECLAMPTIQUE GLOBALE</b>	<b>103(56,59)</b>
<b>PE précoce &lt;34 SA 80 manquants</b>	<b>46 (45,10)</b>
<b>PE sans HELLP</b>	29 (15,93)
<b>HELLP</b>	74 (40,66)
<b>ECLAMPSIE</b>	<b>21 (11,5)</b>
<b>HPP GLOBALE</b>	<b>109 (59,89)</b>
<b>HPP SEUL</b>	70 (38,46)
<b>HPP+PE globale</b>	39 (21,43)
<b>PATHOLOGIE PRE ECLAMPTIQUE SANS HPP</b>	<b>64 (35,16)</b>
<b>PE sans HELLP sans HPP</b>	20 (11)
<b>HELLP sans HPP</b>	44 (24,17)
<b>PATHOLOGIE PRE ECLAMPTIQUE AVEC HPP</b>	<b>39 (21,43)</b>
<b>PE sans HELLP+HPP</b>	9 (4,95)
<b>HELLP +HPP</b>	30 (16,5)
<b>SHAG</b>	<b>5 (2,75)</b>
<b>SEPSIS</b>	<b>17 (9,3)</b>
<b>SEPSIS +HPP</b>	11 (6)
<b>SEPSIS+HELLP</b>	3 (1,65)
<b>SEPSIS +PE SANS HELLP</b>	1 (0,55)
<b>SEPSIS ISOLE</b>	2 (1,1)

*d) Description des thérapeutiques administrées en per partum et post partum immédiat:*

***Prise en charge de l'HPP: (tableau 2 et 3)***

36 HPP (33 % des HPP) ont été résolues par traitement hémostatique médical seul associant une DARU, un remplissage vasculaire et transfusion de produits sanguins labiles, fibrinogène voir anti fibrinolytiques.

Les autres HPP avaient recours à un traitement interventionnel radiologique et ou chirurgicale en plus du traitement hémostatique médical: 73 HPP (67% des HPP) avaient recours à un traitement interventionnel radiologique et ou chirurgical en plus du traitement hémostatique médical:

14 HPP (12,8% des HPP) bénéficiaient d'une embolisation par voie radiologique.

19 HPP (17,4% des HPP) nécessitaient le recours à une ligature étagée des artères hypogastriques et utérines.

35 HPP (32,1% des HPP) se soldaient par une hystérectomie d'hémostase.

3 HPP (2,8% des HPP) bénéficiaient d'une ligature étagée et d'une embolisation.

5 HPP (4,6% des HPP) bénéficiaient d'un autre traitement (ballonnet de Bacry, suture de plaie des voies génitales).

Les thérapeutiques transfusionnelles, pro-coagulantes, anti-fibrinolytiques, utérotoniques et de remplissage vasculaire sont détaillées dans le tableau 2.

Les traitements antihypertenseurs, les IEC, et les diurétiques sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 2 : Remplissage vasculaire et Transfusions**

Traitement médical	Nombre de patientes traitées (% de la population)	Moyenne ± [min-max]
<b>Cristalloïdes (ml)</b>	n= 121 (66,48)	2240± [500-7000]
<b>Colloïdes synthétiques (ml)</b>	n=100 (54,95)	1450± [250-4000]
<b>SAD (ml)</b>	n=24 (13,2)	937,5± [250-3000]
<b>SAC (ml)</b>	n=32 (17,6)	284,4± [100-700]
<b>CG (nb)</b>	n=107 (58,80)	5,78± [2-26]
<b>CPA (nb)</b>	n=68 (37,36)	1,82± [1-8]
<b>PFC (nb)</b>	n= 94 (51,64)	5,16± [1-17]
<b>FIBRINOGENE(g)</b>	n =107 (58,80)	5,74± [1,5-18]
<b>EXACYL®(g)</b>	n= 79 (43,40)	6,63± [1-50]
<b>FIBRI+EXACYL®</b>	n=109 (59,90)	10,44 ± [1,5-59]
<b>NALADOR (µg)</b>	n=88 (50,87)	1025± [100-2000]

Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage) ainsi que la moyenne [minimum-maximum]

**Tableau 3 : Traitements associés**

Traitement médical	Nombre de patientes traitées (% de la population)	Moyenne [min-max]
<b>ANTI HTA</b>	n=101 (55,5)	2,29 [1-5]
<b>IEC</b>	n= 50 (27,47)	
<b>Diurétiques</b>	n=73 (40,11)	
<b>Aminosides</b>	n=33 (18,13)	

Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage) ainsi que la moyenne [minimum-maximum]

### 3. Population des insuffisantes rénales aiguës des post partum admises en réanimation

#### a) Incidence, sévérité:(tableau 4)

Des 182 post partum pathologiques hospitalisés en réanimation de 2008 à 2012, 68 sur 182 (37,36%) présentaient une IRA, soit environ 0,24‰ accouchements dans la région Nord-Pas de Calais ou une IRA sur 4000 accouchements. 24 (35%) patientes atteintes d'une IRA étaient anuriques à l'entrée en réanimation.

Les patientes compliquées d'une insuffisance rénale aiguë étaient plus graves (durée d'hospitalisation et score IGSII plus élevés ( $p < 0,001$ ) que les patientes non insuffisantes rénales aiguës.

**Tableau 4 : Durée d'hospitalisation et score IGS II : comparaison IRA/ non IRA**

Variables	IRA n=68	NON IRA n=114	p
Durée d'hospitalisation (jours)	5,59 4[3-7]	2,62 2[2-3]	<0,001
SCORE IGS II	28,95 28[17,5-36]	21,10 18[13-24]	<0,001

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

Parmi les 68 IRA: 40 avaient un créatininémie comprise entre 10 et 30mg/l (IRA1) soit 58,8% des IRA.

9 avaient une créatininémie >30mg/l (IRA2) soit 13,23% des IRA.

19 des 68 patientes présentant une IRA nécessitaient le recours à une épuration extra rénale (IRA3) durant leur séjour en réanimation soit 27,94% des IRA (tableau5)

La valeur de la créatininémie la plus élevée était de 87mg/l.

**Tableau 5 : Incidence des 3 niveaux de sévérité d'IRA :**

	% post partum pathologiques (n=182)	% population d'IRA (n=68)
IRA 1 n=40	22%	58,8%
IRA 2 n=9	4,95%	13,23%
IRA 3 n=19	10,44%	27,94%

La durée d'hospitalisation et le score IGSII étaient proportionnellement corrélés à la sévérité de l'IRA (tableau 6)

**Tableau 6 : Durée d'hospitalisation et score IGS II : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>	3,73 3,50[2-4,50]	4,89 5[3-5]	9,84 9[5-13]	<b>&lt;0,001</b>
<b>SCORE IGS II</b>	24,50 20,50[16-29]	26,56 27[21-29]	40,18 37[33-45]	<b>&lt;0,001</b>

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre (%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

A ce jour, 8 patientes restent insuffisante rénale chronique ou n'ont pas encore récupéré leur fonction rénale initiale à plus d'un an de leur accouchement. Trois d'entre elles sont dépendantes de la dialyse chronique. Parmi les 8 insuffisantes rénales chroniques, 7 étaient issues du groupe IRA3 et une du groupe IRA2.

#### *b) Caractéristiques de la population d'IRA*

La population d'IRA se composait de:

- 31% (21 cas) d'HPP sans contexte pré éclamptique
- 29,41% (20 cas) d'HPP dans un contexte de HELLP syndrome
- 20,59% (14 cas) de HELLP dont 3 avec éclampsie
- 7,35% (5 cas) de PE isolée dont 2 avec éclampsie
- 5,9% (4cas) de SHAG
- 3% (2 cas) de PE dans un contexte d'HPP

*Détails des pathologies de la grossesse et de l'accouchement à l'origine de l'IRA et de sa sévérité (annexe n°1, tableau 7 et tableau 8)*

- Concernant la pathologie pré éclamptique: 39,81% des PE (41 patientes) se sont compliquées d'IRA dont 29,27% (12 patientes) étaient dans le groupe IRA3. 32,61% des PE précoces (15 patientes) se compliquaient d'IRA dont 1 dans le groupe IRA 3.  
5 cas d'éclampsie sur les 21 étaient associés à une IRA dont 80% d'entre elles étaient IRA1, et 20% IRA2. Aucune éclampsie ne se compliquait d'IRA dialysée.  
Le HELLP syndrome (74 cas) se grevait d'IRA dans 45,95% des cas, (34 sur 74 cas de HELLP), parmi lesquels 11(32,35%) nécessitaient le recours à l'EER.  
Lorsque le HELLP syndrome n'était pas associée à une HPP (44 cas sur 74 HELLP), 14 se compliquaient d'IRA (31,82%), dont 8 d'IRA 1, 3 d'IRA2 et 3 d'IRA3.
- Concernant l'HPP, 39,45% des HPP (43 sur 109) engendraient une IRA. 25 étaient IRA1 (58,14%), 3 IRA2 (6,98%) et 15 IRA3 (34,88%).

L'HPP (sur atonie, anomalies d'insertion du placenta ou sepsis) se soldait dans 30% des cas d'IRA (21 patientes) avec une répartition majoritairement peu sévère. 57,14% des cas étaient IRA1, 9,52% IRA2 et 33,33% IRA3 soit 7 patientes. Parmi ces 7 patientes, 4 avaient eu une HPP dans un contexte de sepsis.

L'HPP associée à la pathologie pré éclamptique se compliquait d'IRA dans 56,41% des cas soit 22 patientes, surtout s'il s'agissait d'un HELLP syndrome où l'incidence de l'IRA était de 66,67% soit 20 patientes sur les 30 présentant un HELLP syndrome avec HPP. Parmi ces IRA liées aux HELLP+HPP, 55% étaient dans le groupe IRA1 (11patientes), 5% dans le groupe IRA 2 (1 patiente) mais 40% étaient dans le groupe IRA3 (8 patientes IRA3). L'HPP associée à une PE sans HELLP se compliquait d'IRA dans 22,22% des cas (2 patientes), ces 2 patientes ayant une IRA peu sévère (IRA1).

- Concernant le SHAG, 80% des SHAG (4 des 5 cas de SHAG) s'aggravaient d'IRA. 2 étaient IRA1, les 2 autres étant IRA2.
- Concernant les troubles de l'hémostase sévère, marqués par un score ISTH>3, la répartition était équitable entre les 2 groupes, puisque 50,88% des patientes présentant un score ISTH>3 (29 patientes) avait une IRA versus 49,12% sans IRA (28 patientes). Parmi les IRA avec score ISTH>3, 17 (58,62%) avaient une IRA 1, 2(6,90%) une IRA2 mais 10 soit 34,48% avaient une IRA3.
- Concernant la survenue d'une hémolyse compliquant la pathologie obstétricale grave, il était retrouvé 98 cas d'hémolyse mécanique. Dans le groupe non IRA, il y avait 52,04% d'hémolyse et 47,96% dans le groupe IRA. L'hémolyse était retrouvée dans 48,94% des patientes IRA1 (23 cas), 34,04% des patientes IRA3 (16 cas) et 17,02% des patientes IRA2 (8 cas)

**Tableau 7 : Incidence de l'IRA au cours des dysgravidies et des complications de l'accouchement dans la population étudiée**

<b>COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE</b>	<b>groupe IRA n=68</b>	<b>groupe NON IRA n=114</b>
<b>Pathologie pré éclamptique globale n=103</b>	n=41 (39,81)	n=62 (60,19)
<b>PE précoce &lt;34 SA n=46</b>	n=15 (32,61)	n=31 (67,39)
n=103 { <b>PE sans HELLP n=29</b>	n=7 (24,14)	n=22 (75,86)
{ <b>HELLP n= 74</b>	n= 34 (45,95)	n=40 (54,05)
<b>ECLAMPSIE n=21</b>	n=5 (23,81)	n= 16 (76,19)
<b>Pathologie Pré éclamptique sans HPP n=64</b>		
{ <b>PE sans HELLP sans HPP n=20</b>	n=5 (25)	n=15 (75)
{ <b>HELLP sans HPP n=44</b>	n=14 (31,82)	n=30 (68,18)
<b>HPP globale n=109</b>	n=43 (39,45)	n=66 (60,55)
{ <b>HPP SEUL n=70</b>	n=21 (30)	n=49 (70)
{ <b>HPP+PE globale n=39</b>	n=22 (56,41)	n=17 (43,59)
<b>Pathologie Pré éclamptique avec HPP n=39</b>		
{ <b>HPP+PE sans HELLP n=9</b>	n=2 (22,22)	n=7 (77,7)
{ <b>HPP+HELLP n=30</b>	n=20 (66,67)	n=10 (33,33)
<b>SHAG n=5</b>	n=4 (80)	n=1 (20)
<b>SEPSIS n= 17</b>	n=7 (41,18)	n=10 (58,82)
<b>ISTH&gt;3 n=57</b>	n=29 (50,88)	n=28 (49,12)
<b>HEMOLYSE n=98</b>	n=47 (47,96)	n=51 (52,04)

Les données sont exprimées en nombre (% de la complication de la grossesse ou de l'accouchement)

**Tableau 8 : Incidence de l'IRA1, IRA2, IRA3 en fonction des complications de la grossesse et de l'accouchement dans la population d'IRA.**

<b>COMPLICATION DE LA GROSSESSE DANS LE GROUPE IRA</b>	<b>IRA 1 n=40</b>	<b>IRA2 n=9</b>	<b>IRA3 n=19</b>
<b>Pathologie pré éclamptique globale n=41</b>	n=24 (58,54)	n= 5 (12,20)	n=12 (29,27)
<b>PE précoce (&lt;34SA) n=15</b>	n=10 (66,67)	n=4 (26,67)	n=1 (6,67)
<b>n=41</b> { <b>PE sans HELLP n=7</b>	n=5 (71,43)	n=1 (14,29)	n=1 (14,29)
{ <b>HELLP n=34</b>	n=19 (55,88)	n= 4 (11,76)	n= 11 (32,35)
<b>ECLAMPSIE n=5</b>	n=4 (80)	n=1 (20)	n=0
<b>Pathologie Pré éclamptique sans HPP n=19</b>			
{ <b>PE sans HELLP sans HPP n=5</b>	n=3 (60)	n=1 (20)	n=1 (20)
{ <b>HELLP sans HPP n=14</b>	n=8 (57,14)	n=3 (21,43)	n=3 (21,43)
<b>HPP global n=43</b>	n=25 (58,14)	n= 3 (6,98)	n=15 (34,8)
{ <b>HPP SEUL n=21</b>	n= 12 (57,14)	n=2 (9,52)	n= 7 (33,33)
{ <b>HPP+PE GLOBAL n=22</b>	n= 13 (59,09)	n= 1 (4,55)	n= 8 (36,36)
<b>Pathologie Pré éclamptique avec HPP n=22</b>			
{ <b>HPP+PE sans HELLP n=2</b>	n=2 (100)	n=0	n=0
{ <b>HPP+HELLP n=20</b>	n= 11 (55)	n= 1 (5)	n=8 (4)
<b>SHAG n=4</b>	n=2 (50)	n=2 (50)	n=0
<b>SEPSIS n=7</b>	n=2 (28,57)	n=0	n=5 (71,43)
<b>ISTH&gt;3 n=29</b>	n=17 (58,62)	n=2 (6,90)	n=10 (34,48)

Les données sont exprimées en nombre (% de la dysgravidie et de complication de l'accouchement chez les patientes insuffisantes rénales aiguës).

Au terme de ces analyses, l'IRA survient dans 5 pathologies obstétricales dans leurs formes graves (requérant une prise en charge en service de réanimation) que sont par ordre d'incidence, le SHAG (80% d'IRA), le HELLP syndrome (45,95% d'IRA), le sepsis (41% d'IRA), la PE (39,81% d'IRA) et l'HPP (39,45% d'IRA). L'IRA complique une HPP d'autant plus qu'elle est associée à une toxémie gravidique, plus fréquemment le HELLP syndrome (66,67% d'IRA) que la PE sans HELLP syndrome (22% d'IRA). En cas de PE sévère, le HELLP syndrome apparait comme une pathologie à risque surajouté d'IRA, ce d'autant qu'il est associé à une HPP .et sera responsable des IRA les plus sévère avec recours à l'hémodialyse en aigue. Le sepsis apparait comme une complication gravidique responsable d'IRA les plus sévères puisqu'il représente 71,43% des IRA3.

c) *Evolution de l'incidence de l'IRA, des 3 niveaux de sévérité, et de l'IRC au sein de la population de post partum admis en réanimation:(figure 1)*

- L'incidence de l'IRA dans la population des post partum graves admis en réanimation de 2008 à 2012 augmente (p=0,0008). Le nombre de cas d'IRA passe de 8 IRA en 2008 soit 21,62% de la population des post partum admises en réanimation à 11 cas en 2009 (38%). Une baisse est observée en 2010 où 7 d'IRA sont survenus. Puis il est observé une réascension de l'incidence de l'IRA en 2011 avec 19 cas soit 44,20% et 23 cas en 2012 soit 59% des post partum admis en réanimation.

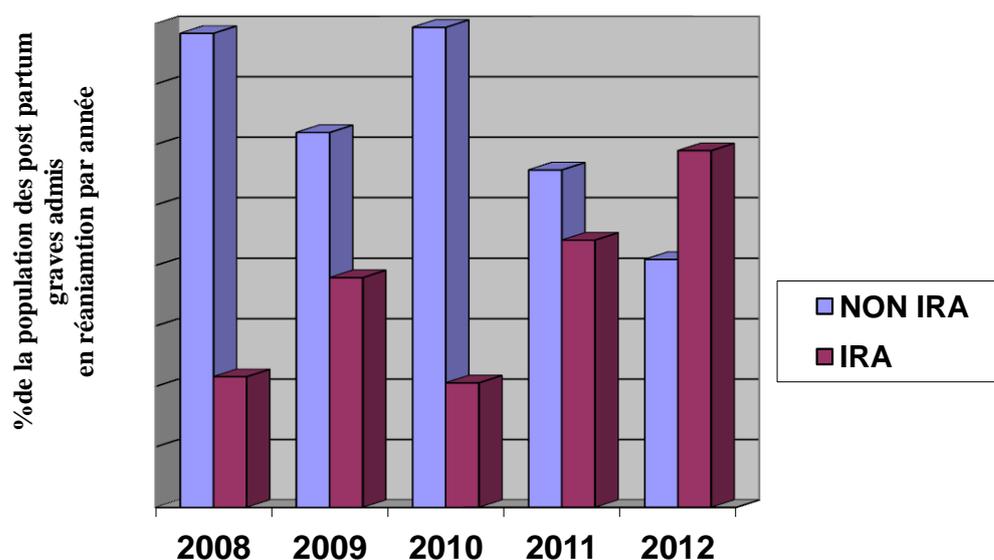


Figure 1 Evolution de l'incidence de l'IRA de 2008 à 2012 dans la population des post partum admis en réanimation.

- De 2008 à 2012, la proportion d'IRA1, par année, est toujours supérieure aux IRA2 et IRA3 (la proportion d'IRA1 représente 87,50% des IRA pour l'année 2008, 63,64% en 2009, 57,10% en 2010, 47,37% en 2011 et 56,50% en 2012), mais cette proportion tend à diminuer au profit de l'augmentation du taux des groupes d'IRA plus sévères avec une nette progression des cas dialysés. Il est observé une augmentation de l'incidence des IRA les plus sévères (dialysées, IRA3) entre l'année 2008 et 2012. Il n'y avait aucun cas d'IRA3 en 2008, mais 2 cas en 2009 soit 10,53% des IRA3, 3 cas en 2010 soit 15,79% des IRA3, 6 cas en 2011 soit 31,58% des IRA3 et 8 cas en 2012 soit 42,11% des IRA3. L'augmentation du taux des IRA1 au cours des 5 années est beaucoup moins importante. Il augmente de 15% entre 2008 et 2012 (respectivement 7 cas en 2008, 7 cas en 2009, 4 cas en 2010, 9 cas en 2011 et 13 cas en 2012), le taux d'IRA2 augmente d'environ 30% entre 2008 et 2011 (1 cas en 2008, 2 cas en 2009, aucun cas en 2010, et 4 cas en 2011) puis diminue en 2012 à 2 cas soit 22,22% du groupe IRA2. (figure2)

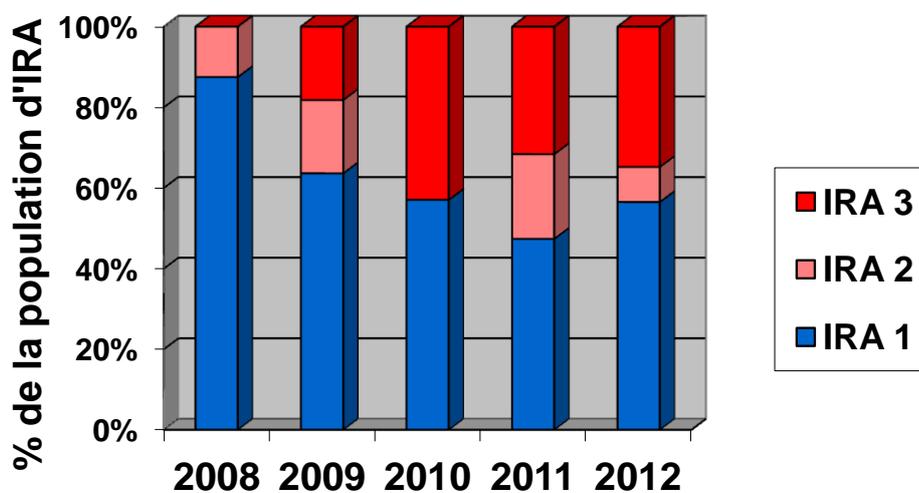
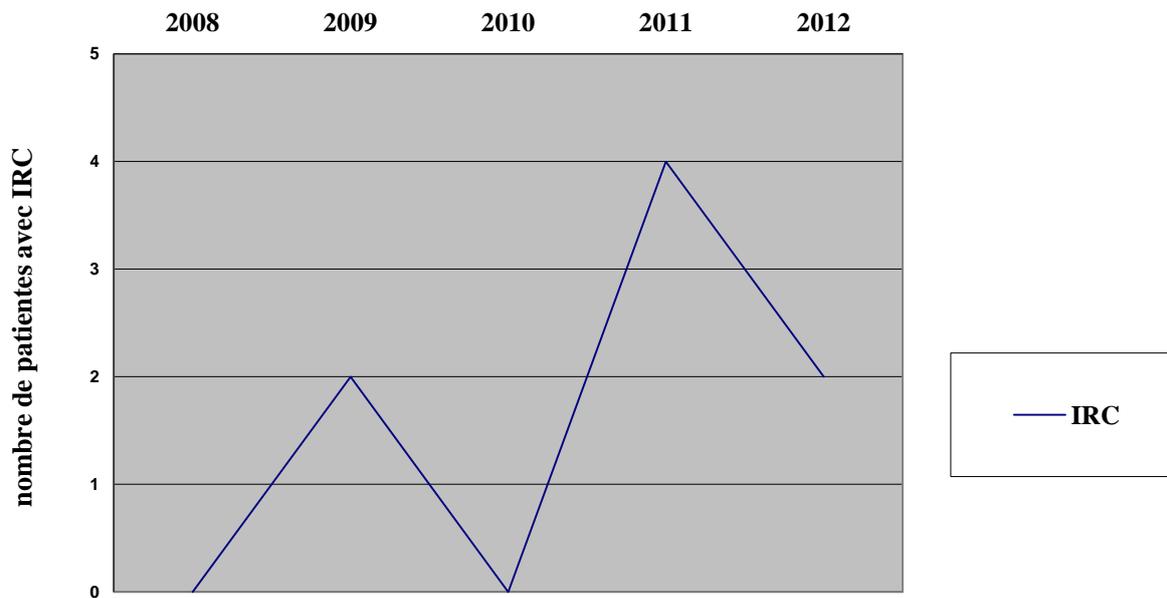


Figure 2 : Evolution des 3 niveaux de sévérité d'IRA au sein des populations d'IRA de 2008 à 2012.

- En ce qui concerne les cas d'IRC, (figure 3) 8 patientes restent IRC ou n'on pas encore récupéré au bout d'un an soit 11,76% des IRA, 4,40% des post partum admises en réanimation de 2008 à 2012, soit 0,028% des accouchements de la région sur la même période.

Aucune patiente de 2008 ni de 2010 n'a évolué vers l'IRC.

En 2009, 2 des 11 IRA (18,18% des IRA en 2009) se sont compliquées d'IRC, 4 en 2011 (21% des 19 IRA) dont 2 restent dialysées chronique et 2 en 2012 (8,7% des 23 IRA) dont une est encore dialysée chronique. L'incidence des patientes IRA devenues chroniques avec dépendance à la dialyse représente 37,5% des IRC soit 4,41% des IRA de l'étude et 1,65% des 182 post partum pathologiques admises en réanimation.



**Figure 3: Evolution du nombre d'IRC de 2008 à 2012**

#### 4. Epidémiologie de l'IRA, sa sévérité et son évolution:

##### *a) Sur la période étudiée:*

L'incidence de l'IRA (68 cas) représente environ 0,24‰ des accouchements du bassin de vie étudié soit une IRA pour 4000 accouchements.

L'IRA dialysée (19 cas) complique un accouchement sur 15000 soit 0,067‰.

L'IRC, (8 cas) soit 12% des IRA, représente un cas pour 35000 accouchements.

L'IRC terminale avec dépendance à la dialyse (3 cas) complique un accouchement sur 100000.

##### *b) Evolution des incidences et de la sévérité de l'IRA:*

L'incidence de l'IRA compliquant les post partum pathologiques augmente significativement de 2008 à 2012 ( $p=0,0008$ ), sa proportion passant de 21,62% des post partum pathologique admis en réanimation en 2008 à 58,97% en 2012 alors que le nombre d'accouchement n'augmente pas dans le bassin de vie (56732 accouchements en 2008 et 56495 en 2012) ni la proportion de post partum transférés en réanimation (37 transferts en 2008, 29 en 2009, 34 en 2010, 43 en 2011, 39 en 2012). Globalement cette incidence évolue défavorablement puisqu'elle complique environ un accouchement sur 7000 en 2008 mais 1 sur 2500 en 2012.

L'incidence de l'IRA avec recours à l'EER augmente parallèlement. Aucun cas n'était retrouvé en 2008 alors qu'à partir de 2009, 18,2% des IRA des post partum admis en réanimation nécessitaient le recours à l'hémodialyse. Cette incidence augmente puisqu'elle atteint 43% des IRA admises en réanimation en 2010. Cette proportion reste depuis élevée avec 31,6% en 2011 et 35% en 2012. A l'échelle du bassin de vie, il est observé que l'incidence de l'IRA avec recours à l'EER s'aggrave. Elle compliquait environ un accouchement sur 30000 en 2009 et 1 sur 7000 en 2012.

L'évolution de l'incidence de l'IRC ne suit pas celle des IRA les plus sévères. L'IRC compliquait 18,2% des cas d'IRA en 2009, 21% en 2011 et 8,7% en 2012. Son incidence extrapolée au nombre d'accouchements dans la région représente approximativement 1 cas pour 30000 accouchements en 2009, 1 pour 14000 en 2011 et 1 pour 35000 en 2012. Les cas d'IRC terminale avec dépendance à la dialyse représentent approximativement 0,01‰ des accouchements de 2008 à 2012 dans la région Nord-Pas de Calais.

### III. Facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë: comparaison de deux groupes: population IRA/ population NON IRA

#### 1. Analyse univariée

##### a) Provenance, Terrain et Modalités d'Accouchement (tableau9)

- La majorité des patientes IRA provenaient de Lille (66,18%) puis de Valenciennes (23,53%) et Lens (10,29%). L'incidence de l'IRA dans la population de Lille était de 42,86%, dans la population de Valenciennes de 34% et dans la population de Lens de 23,22%. Ce résultat montre une incidence plus élevée d'IRA chez les post partum admis en réanimation de Lille et à Valenciennes par rapport à Lens.
- Aucune patiente ne présentait des facteurs de risque liés à son terrain, en dehors de l'obésité (p=0,05). Cependant il manquait 109 données, ne permettant pas d'affirmer cette variable comme facteur de risque significatif mais plutôt comme tendance. Il n'y avait pas de différences significatives concernant la gestité, la parité et l'incidence de la gémellité. Aucune patiente de l'étude ne présentait d'antécédents médicaux, ni de néphropathie sous jacente connue.

**Tableau 9 : Provenance et Terrain : comparaison IRA/ NON IRA**

Variabiles	IRA n=68		NON IRA n=114		P
<b>PROVENCANCE</b>					0,12
<b>Lille n=105</b>	45(66,18)		60(52,63)		
<b>Lens n= 30</b>	7(10,29)		23(20,18)		
<b>Valenciennes n=47</b>	16(23,53)		31(27,19)		
<b>TERRAIN</b>					
<b>AGE (années)</b>	29,87	29,50 [26-33,50]	30,04	30,0[25-34]	0,8
<b>GESTITE</b>	2,16	2 [1-3]	2,45	2 [1-3]	0,4
<b>PARITE</b>	1,84	1 [1-2]	2,02	1 [1-3]	0,8
<b>OBESITE &gt;20% de manquants</b>	14	(42,42)	12	(30)	<b>0,05</b>
<b>GEMELLITE</b>	6	(8,82)	5	(4,39)	0,22
<b>DIABETE GESATIONNEL</b>	10	(14,71)	15	(13,16)	0,7

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

- Concernant les modalités d'accouchement, aucune différence significative n'était retrouvée, tant au niveau du terme, du mode de délivrance, ni des modalités anesthésiques (anesthésie générale ou anesthésie locorégionale) (*tableau 10*)

**Tableau 10 : Modalités d'Accouchement : comparaison IRA/ NON IRA**

Variables	IRA n=68	NON IRA n=114	P
<b>TERME (SA)</b>	35,52 37[33-39]	35 36,90 [32,30-39]	0,822
<b>Type d'anesthésie</b>			
<b>ALR n=88</b>	32 (52,46)	56 (52,83)	0,963
<b>AG n=79</b>	29 (47,54)	50 (47,17)	0,963
<b>Mode de délivrance</b>			
<b>VOIE BASSE n=53</b>	23 (33,82)	30 (26,55)	0,297
<b>CESARIENNE n=128</b>	45 (66,18)	83 (73,45)	0,297

Résultats de l'analyse univariée. les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

*b) Pathologies obstétricales et ses complications (tableau 11)*

Parmi les dysgravidies et complications de l'accouchement les plus graves imposant le transfert des patientes en réanimation, la pathologie pré éclamptique apparait comme un facteur de risque dans sa forme la plus sévère, le HELLP syndrome ( $p=0,047$ ). L'éclampsie, bien qu'il s'agisse d'une forme compliquée de pré éclampsie, n'est pas associée à la survenue d'une IRA dans l'étude. Le fait que la PE soit précoce, n'apparait pas comme un facteur de risque supplémentaire d'IRA.

Le SHAG apparait associé de manière significative à l'IRA ( $p=0,045$ ). 4 des 5 patientes transférées en réanimation pour SHAG s'étaient compliquées d'IRA.

Bien que l'on retrouve 63,34% d'HPP dans le groupe IRA, l'HPP devient un facteur de risque significatif lorsqu'elle est associée à la pathologie pré éclamptique ( $p=0,0055$ ) et surtout s'il s'agit d'un HELLP syndrome ( $p=0,0003$ ). L'hémolyse survenant au décours d'une HPP est associée significativement à la survenue d'une IRA ( $p=0,014$ ).

Le volume de saignement médian est moins important dans le groupe IRA que dans le groupe non IRA, ne prédéterminant pas la survenue d'une IRA. L'HPP apparait donc comme facteur de risque non pas par l'importance de son volume de saignement, mais plutôt par son association à la PE, au HELPP syndrome, ou à une hémolyse mécanique.

L'instabilité hémodynamique liée à l'HPP, n'apparait pas comme facteur de risque d'IRA dans l'analyse univariée, à l'instar du sepsis, bien que parmi les 17 patientes qui ont présenté un sepsis, une IRA y était associée dans 41% des cas.

Les patientes qui développaient une IRA avaient majoritairement un score ISTH>3 ( $p=0,034$ ) traduisant un état de coagulopathie décompensée sur un mode fibrinolytique.

Tableau 11 : Complications de la grossesse et de l'accouchement : comparaison IRA/ NON IRA

Variables	IRA n=68	NON IRA n=114	p
<b>Pathologie Pré éclamptique globale</b> n=103	41 (60,29)	62 (54,39)	0,436
<b>PE précoce (&lt;34 SA)</b> n=46	15 (22,06)	31 (27,43)	0,253
n=103 { <b>PE sans HELLP</b> n=29	7 (10,29)	22 (19,30)	0,108
{ <b>HELLP</b> n= 74	34 (50)	40 (35)	<b>0,047</b>
<b>ECLAMPSIE</b> n=21	5 (7,35)	16 (14,04)	0,172
<b>Pathologie Pré éclamptique sans HPP</b> n=64			
{ <b>PE sans HELLP sans HPP</b> n=20	5 (7,35)	15 (13,16)	0,225
{ <b>HELLP sans HPP</b> n=44	14 (20,59)	30 (26,32)	0,382
<b>HPP globale</b> n=109	43 (63,24)	66 (57,89)	0,477
<b>VOLUME DE SAIGNEMENT</b>	2465 2000[1500-3000]	3272 3000[1800-4100]	<b>0,015</b>
n=109 { <b>HPP SEUL</b> n=70	21 (30,88)	49 (42,98)	0,104
{ <b>HPP+PE globale</b> n=39	22 (32,35)	17 (14,91)	<b>0,0055</b>
<b>Pathologie Pré éclamptique avec HPP</b> n=39			
{ <b>HPP+HELLP</b> n=30	20 (29,41)	10 (8,77)	<b>0,0003</b>
{ <b>HPP+PE sans HELLP</b> n=9	2 (2,94)	7 (6,14)	0,335
<b>SHAG</b> n=5	4 (5,88)	1 (0,88)	<b>0,045</b>
<b>SEPSIS</b> n= 17	7 (10,61)	10 (9,43)	0,802
<b>INSTABILITE HEMODYNAMQUE</b> n=36	11 (16,18)	25 (21,93)	0,345
<b>ISTH&gt;3</b> n=57	29 (49,15)	28 (31,82)	<b>0,034</b>
<b>HEMOLYSE</b> n=98 >20% de manquants	47 (81,03)	51 (68,92)	0,11
<b>HEMOLYSE+HPP</b> n=9 >20% de manquants	7 (38,89)	2 (8)	<b>0,014</b>

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

c) *Traitements reçus en péri partum :*

- Traitement hémostatique médical (*tableau 12, 13 et 14*)

La proportion de patientes bénéficiant d'un traitement transfusionnel, hémostatique et de remplissage vasculaire est significativement plus importante dans le groupe IRA (97,06%) ( $p < 0,001$ ) que dans le groupe non IRA (77,19%).

Les patientes présentant une IRA avaient reçu de l'Acide Tranéxamique plus fréquemment que les patientes non insuffisantes rénales aiguës ( $p = 0,03$ ). L'Acide Tranéxamique avait été administré chez 54,41% des patientes IRA et chez 37,84% des patientes non IRA. L'analyse quantitative de dose montrait que l'Acide Tranéxamique administrée avec une dose supérieure à 2 g entraînait plus de cas d'IRA ( $p = 0,03619$ ). Il a été démontré que l'hémolyse seule n'était pas plus fréquente dans le groupe IRA. Cependant, dans ce groupe il a été observé une association hémolyse-HPP plus fréquente que dans le groupe non IRA. C'est dans ce contexte qu'il a été retrouvé conjointement une association significativement plus importante d'hémolyse mécanique et d'Acide Tranéxamique chez les patientes IRA ( $p = 0,0018$ ). L'association hémolyse, Acide Tranéxamique et fibrinogène, est significativement plus fréquente dans le groupe IRA par rapport au groupe non IRA ( $p = 0,0009$ ).

Pour les produits transfusionnels tels que les CG, les CPA, les PFC, et le fibrinogène il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de fréquence d'utilisation ou de quantité administrée entre les deux groupes. Le NALADOR, agent utérotonique, étudié en analyse univariée, était administré dans les 2 groupes sans différence significative.

**Tableau 12 : Traitement hémostatique médical : comparaison IRA/ NON IRA**

<b>Variabiles nombre de patientes traitées (unité utilisée)</b>	<b>IRA n=68 nombre de patientes traitées quantité administrée</b>	<b>NON IRA n=114 nombre de patientes traitées quantité administrée</b>	<b>p</b>
<b>CG n=107</b>	n=44 (64,71)	n=63 (56,25)	0,26
<b>(ml)</b>	1018 800[600-1200]	1251 1000 [600-1600]	0,11
<b>CPA n=68</b>	n=25 (37,88)	n=43 (38,39)	0,66
<b>(nb)</b>	2,08 1[1-2]	1,67 1[1-2]	0,557
<b>PFC n= 94</b>	n=37 (56)	n=57 (51,35)	0,54
<b>(nb)</b>	4,59 4[3-6]	5,53 5[3-7]	0,117
<b>FIBRINOGENE n=107</b>	n=45 (66,18)	n=62 (57,41)	0,24
<b>(g)</b>	5,58 4,50[3-7,50]	5,86 5,50[3-7,50]	0,75
<b>EXACYL® n=79</b>	n=37 (54,41)	n=42 (37,84)	<b>0,03</b>
<b>(g)</b>	7,27 5[4-7]	6,06 5[3-9]	0,66
<b>NALADOR n=88</b>	n=34 (53,13)	n=54 (49,54)	0,6
<b>(µg)</b>	1103 1000[1000-1500]	975,9 1000[500-1000]	0,213

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

**Tableau 13 : Associations thérapeutiques procoagulantes, anti fibrinolytiques, hémolyse et troubles de la coagulation : comparaison IRA/ NON IRA**

Variables	IRA n=68	NON IRA n=114	p
nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	
<b>FIBRI+EXACYL® n=109</b>	45 (66,18)	64 (55,14)	0,22
<b>EXACYL®+HEMOLYSE n=43</b>	25 (36,76)	18(16,22)	<b>0,0018</b>
<b>FIBRI+HEMOLYSE n=52</b>	29 (42,65)	23 (20,72)	<b>0,001</b>
<b>FIBRI+EXACYL® +HEMOLYSE n=42</b>	25 (36,76)	17 (15,18)	<b>0,0009</b>
<b>SCORE ISTH&gt;3+HEMOLYSE n=39</b>	n=23(36,51)	n=16(15,69)	<b>0,0022</b>
<b>SCORE ISTH&gt;3+EXACYL® n=34</b>	n=18 (26,47)	n=16(14)	<b>0,037</b>

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

Tableau 14 : Analyse quantitative du traitement hémostatique médical : comparaison IRA/ NON IRA

Variables (unité utilisée) tranches	IRA n=68	NON IRA n=114	p
<b>CG (nb) n=180</b>			0.87526
tranche 0 : pas de traitement n=73	24 (35.29)	49 (43.75)	
tranche 1 : 1 à 4 n=52	26 (38.24)	26 (23.21)	
tranche 2 : 4,5 à 8 n=34	12 (17.65)	22 (19.64)	
tranche 3 : >8 n=21	6 (8.82)	15 (13.39)	
<b>CPA (nb) n=180</b>			0.92835
tranche 0 : pas de traitement n=110	41(62,12)	69 (61.61)	
tranche 1 : 1 à 2 n=58	20 (30.30)	38 (33.93)	
tranche 2 : >2 n=10	5(7,58)	5(4,46)	
<b>PFC (nb) n=177</b>			0.96902
tranche 0 : pas de traitement n=83	29(43,94)	54(48,65)	
tranche 1 : 1 à 3 n=32	15(22,73)	17(15,32)	
tranche 2 : 3,5 à 6 n= 38	15(22,73)	23(20,72)	
tranche 3 : >6,5 n=24	7(10,61)	17(15,32)	
<b>FIBRINOGENE (g) n=176</b>			0.27685
tranche 0 : pas de traitement n=69	23(33,82)	46(42,59)	
tranche 1 : 1 à 3 n=41	18(26,47)	23(21,30)	
tranche 2 : 3,5 à 8 n=46	17(25)	29(26,85)	
tranche 3 : >8,5 n=20	10(14,71)	10(9,26)	
<b>EXACYL® (g) n=179</b>			<b>0.03619</b>
tranche 0 : pas de traitement n=100	31(45,59)	69(62,16)	
tranche 1 : 0,1 à 2 n=12	5(7,35)	7(6,31)	
<u>tranche 2 : 2,1 à 6</u> n=43	<b>21(30,88)</b>	22(19,82)	
tranche 3 : >6,1 n=24	11(16,18)	13(11,71)	
<b>NALADOR (µg) n= 173</b>			0.41593
tranche 0 : pas de traitement n=85	30(46,88)	55(50,46)	
tranche 1 : 100 à 500 1 ampoule n=18	4(6,25)	14(12,84)	
tranche 2 : 1000 2 ampoule n=48	21(32,81)	27(24,71)	
tranche 3 : >1100 3 ampoules n=22	9(14,06)	13(11,93)	

Les variables quantitatives étaient analysées grâce à un test U de Mann-Whitney avec un détail du tableau de contingence.les données sont données en nombre (pourcentage). Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

- Traitement hémostatique interventionnel: (*tableau 15*)

Le recours à un traitement interventionnel était moins fréquent dans le groupe IRA que le groupe non IRA.

Dans le groupe non IRA, 52 patientes (79% des HPP) avaient bénéficié d'un geste interventionnel versus 21 patientes (48,83% des HPP) dans le groupe IRA.

Les traitements hémostatiques interventionnels employés en cas d'HPP grave étaient principalement l'hystérectomie d'hémostase, la ligature artérielle étagée et l'embolisation. Les autres techniques (2 patientes) étaient la suture de plaie de la filière génitale ou la pose de ballonnet de Bacry. 73 patientes sur 109 HPP ont eu recours à un traitement interventionnel soit 72,48% des HPP.

Il n'y avait pas de différence observé entre les deux groupes concernant les techniques utilisées (p=0,281).

**Tableau 15 : Traitement hémostatique interventionnel: comparaison IRA/ NON IRA**

Variables	IRA n=68	NON IRA n=114	p
<b>Embolisation n=14</b>	4 (5,88)	10 (8,77)	
<b>Ligature n=19</b>	5 (7,35)	14 (12,28)	
<b>Hystérectomie n=35</b>	9 (13,24)	26 (22,81)	
<b>Ligature+embolisation n=3</b>	2 (2,94)	1 (0,88)	
<b>Autres n=2</b>	1(1,47)	1 (0,88)	
<b>Total n=73</b>	21(30,88)	52 (45,66)	0,281

Résultats de l'analyse univariée.les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives sur l'ensemble de la population dans le groupe IRA et dans le groupe non IRA. Le p signifie la probabilité que le traitement soit un facteur de risque d'IRA par rapport à l'absence de traitement.

- Produits de remplissage vasculaire: (*tableau 16 et 17*)

Concernant les produits de remplissage vasculaire, les patientes qui présentaient une IRA avaient reçu plus fréquemment de la Sérum Albumine Concentrée (29,41%) suggérant son association avec la survenue d'une défaillance rénale et ceux quelque soit la dose administrée (p=0,001). Dès lors qu'un traitement par SAC était administré (entre 100 et 200ml ou plus de 200ml), la dose était significativement plus importante dans le groupe IRA que non IRA (p=0,001).

92,96% des patientes du groupe IRA avaient reçu un traitement par cristalloïdes, contre 84,15% des patientes du groupe non IRA sans que la différence ne soit significative. Cependant chez les patientes qui avaient reçu plus de 3000ml de cristalloïdes, la majorité présentait une IRA (p=0,03).

**Tableau 16 : Remplissage vasculaire : comparaison IRA/ NON IRA**

<b>Variabiles</b>	<b>IRA n=68</b>	<b>NON IRA n=114</b>	<b>p</b>
<b>nombre de patientes traitées</b>	<b>nb de patients traités</b>	<b>nb de patients traités</b>	
<b>(unité utilisée)</b>	<b>quantité administrée</b>	<b>quantité administrée</b>	
<b>Cristalloïdes n=121</b>	n=52 (92,86)	n=69 (84,15)	0,12
<b>(ml)</b>	2281 2000[1500-3000]	2210 2000[1000-2500]	0,58
<b>Colloïdes synthétiques n=100</b>	n=40 (74,07)	n=60 (71,43)	0,7
<b>(ml)</b>	1375 1000[1000-1750]	1500 1000[1000-2000]	0,663
<b>SAD n=24</b>	n=8 (11,76)	n=16 (14,04)	0,66
<b>(ml)</b>	937,5 750[500-1375]	937,5 750[500-1000]	0,94
<b>SAC n=32</b>	n=20 (29,41)	n=12 (10,53)	<b>0,0012</b>
<b>(ml)</b>	300 250[200-400]	258,3 200[200-300]	0,528

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

**Tableau 17 : Remplissage vasculaire, analyse quantitative : comparaison IRA/ NON IRA**

<b>Variables (unité utilisée) tranches</b>	<b>IRA n=68</b>	<b>NON IRA n=114</b>	<b>p</b>
<b>Cristalloïdes (ml) n=138</b>			<b>0.03099</b>
<b>tranche 0 : pas de traitement n=17</b>	4(7,14)	13(15,85)	
<b>tranche 1 : 0,1 à 1000 n=29</b>	10(17,86)	19(23,17)	
<b>tranche 2 : 1100 à 3000 n=73</b>	31(55,36)	42(51,22)	
<b><u>tranche 3 : &gt;3000</u> n=19</b>	11(19,64)	8(9,76)	
<b>Colloïdes synthétiques (ml) n=138</b>			0.90
<b>tranche 0 pas de traitement n=38</b>	14(25,93)	34(28,57)	
<b>tranche 1 : 0,1 à 1000 n=54</b>	22(40,74)	32(38,10)	
<b>tranche 2 : 1100 à 2000 n=42</b>	17(31,48)	25(29,76)	
<b>tranche 3 : &gt;2100 n=4</b>	1(1,85)	3(3,57)	
<b>SAD (ml) n=182</b>			0.66
<b>tranche 0 pas de traitement n=158</b>	60(88,24)	98(85,96)	
<b>tranche 1 : 0,1 à 500 n=12</b>	4(5,88)	8(7,02)	
<b>tranche 2 : 550 à 1500 n=9</b>	3(4,41)	6(5,26)	
<b>tranche 3 : &gt;1600 n=3</b>	1(1,47)	2(1,75)	
<b>SAC (ml) n=182</b>			<b>0.001</b>
<b>tranche 0 : pas de traitement n=150</b>	48(70,59)	102(89,47)	
<b><u>tranche 1 : 0,1 à 200</u> n=17</b>	10(14,71)	7(6,14)	
<b><u>tranche 2 : &gt;210</u> n=15</b>	10(14,71)	5(4,39)	

Les variables quantitatives étaient analysées grâce à un test U de Mann-Whitney avec un détail du tableau de contingence. les données sont données en nombre (pourcentage). Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

- Les agents néphrotoxiques (*tableau 18*)

En ce qui concerne les agents néphrotoxiques administrés aux patientes, aucune différence n'était observée entre les deux groupes dans les situations ayant nécessité un recours aux aminosides et au PCI. Ils n'étaient donc pas associés à la survenue d'une IRA dans la population étudiée. Aucune des 182 patientes n'avait recours à d'autres thérapeutiques pourvoyeuses d'IRA tels que les Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens, ou la vancomycine.

**Tableau 18 : Agents néphrotoxiques : comparaison IRA/ NON IRA :**

Néphrotoxiques	IRA n=68	NON IRA n=114	p
PCI n=27	11 (16,18)	16 (14,16)	0,712
Aminosides n=33	12 (17,65)	21 (18,58)	0,874

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

- Traitement anti hypertenseurs et diurétiques: (*tableau 19*)

56,59% des patientes admises en réanimation dans le post partum immédiat avaient une pré éclampsie, nécessitant le recours à l'utilisation d'anti hypertenseurs, parmi lesquels les IEC usités pour leur effet anti hypertenseur et leur effet sur la protection rénale vis-à-vis de la protéinurie lorsqu'elle persiste. Les motifs de recours aux diurétiques étaient l'oligurie et l'Oedème Aigu du Poumon en post partum immédiat.

Les diurétiques sont utilisés plus fréquemment dans le groupe IRA que non IRA ( $p=0,006$ ), mais aucune différence significative n'était observée concernant les IEC. Le nombre d'anti hypertenseurs administrés est plus important dans le groupe IRA que non IRA ( $p=0,03$ ), témoin d'un niveau tensionnel plus élevé et plus difficilement contrôlable dans le groupe IRA. Le recours plus fréquent aux diurétiques et à un nombre d'anti hypertenseurs plus important dans le groupe IRA était expliqué par le fait que 60% des IRA étaient pré éclamptiques, et qu'il s'agissait des PE les plus sévères, plus souvent sous la forme de HELLP syndrome, et plus souvent associées à une HPP. Il s'agissait de situations plus souvent compliquées d'oligurie et d'OAP expliquant un recours plus important aux diurétiques.

**Tableau 19 : Traitement anti hypertenseur et diurétiques : comparaison IRA/ NON IRA**

<b>Variabiles</b>	<b>IRA n=68</b>	<b>NON IRA n=114</b>	<b>p</b>
<b>ANTI HTA n=101</b>	43 (64,18)	58(51,79)	0,10
<b>Nombre d'anti HTA</b>	1,62 1[0-3]	1,11 1[0-2]	<b>0,03</b>
<b>IEC n= 50</b>	24(35,29)	26 (23,21)	<b>0,07</b>
<b>Diurétiques n=73</b>	36 (52,94)	37 (32,46)	<b>0,006</b>

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en médiane (espace interquartile : 25ème-75ème percentiles). Pour les variables dont la médiane est gale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

**Points clés de l'analyse univariée:**

Parmi l'ensemble des motifs de transfert, le HELLP syndrome, l'HPP compliquant une pré éclampsie dans sa forme HELLP syndrome et le SHAG étaient significativement associés à la survenue d'une IRA.

Les patientes IRA avaient présenté plus fréquemment des troubles de la coagulation sévère (score ISTH>3). Les patientes IRA avaient reçu significativement plus d'EXACYL® avec une dose >2g, de SAC quelque soit la quantité et des cristalloïdes pour un volume d'administration >3000ml. Le recours aux antifibrinolytiques dans un contexte hémolytique ou de trouble de la coagulation sévère étaient plus important dans le groupe IRA.

Il était retrouvé un nombre d'anti-HTA et un recours aux diurétiques significativement plus important dans le groupe IRA.

## 2. Analyse multivariée (tableau 20)

L'analyse multivariée a permis d'identifier 5 variables comme facteur de risque indépendant de survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans les suites des complications les plus sévères de la grossesse ou de l'accouchement. Il s'agissait de:

1-la SAC

2-l'Acide Tranéxamique (EXACYL®)

3-du HELLP syndrome

4-l'absence de traitement interventionnel

L'absence de traitement interventionnel apparaissait comme facteur de risque indépendant de survenue d'IRA dans l'analyse multivariée. L'analyse détaillée de cette variable démontrait que les facteurs de risque étaient l'absence de traitement ou le recours à la ligature ou à l'embolisation artérielle par rapport à l'hystérectomie qui apparaissait, elle, comme un facteur protecteur vis-à-vis des autres techniques interventionnelles.

5- la provenance : Valenciennes et surtout Lille apparaissaient comme facteur de risque indépendant de survenue d'IRA par rapport à Lens.

**Tableau 20 : Facteurs de risque indépendants**

Variables	p	OR[IC 95%]
<b>PROVENANCE</b>	<b>0,0014</b>	
<b>LILLE</b>	<b>0,0003</b>	12[3,2-50,17]
<b>VALENCIENNES</b>	<b>0,0026</b>	9,55[2,19-41,570]
<b>SAC</b>	<b>0,0001</b>	9,31[2,94-29,44]
<b>EXACYL®</b>	<b>0,0003</b>	5,08[2,09-12,34]
<b>HELLP</b>	<b>0,08</b>	1,96[0,91-4,20]
<b>TRAITEMENT INTERVENTIONNEL</b>	<b>0,005</b>	
<b>ABSENCE DE TRAITEMENT INTERVENTIONNEL</b>	<b>0,003</b>	5,69[1,78-18,12]
<b>EMBOISATION, LIGATURE</b>	<b>0,52</b>	1,46[0,45-4,72]
<b>HYSTERECTOMIE</b>	<b>0,003</b>	0,73[0,2-2 ,62]

Les variables suivantes n'étaient pas significatives dans le modèle multivariée final: La pré éclampsie, le score ISTH>3, l'HPP, l'éclampsie, les IEC, les anti HTA et les diurétiques

### III. Facteurs de gravité : comparaison de trois groupes de sévérité : IRA1/IRA2/IRA3 en analyse univariée

#### 1. Provenance, Terrain et Modalités d'Accouchement (*tableau 21*)

- La majorité des patientes IRA avec recours à l'EER (IRA3) provenaient de Lille (68,42%) puis de Valenciennes (21%) et Lens (10,53%) mais les proportions d'IRA3 dans chaque ville était presque identiques : 29% d'IRA 3 pour Lille et Lens, 25% pour Valenciennes (p=0,99).
- Terrain: Les patientes dialysées avaient le même terrain que les patientes IRA moins sévères. Il n'y avait pas de différences significatives concernant l'âge, l'obésité, la gestité ou le diabète gestationnel. Cependant on observait que les patientes IRA dialysée avaient la parité la plus élevée à 2,05 (p=0,04) et une fréquence plus élevée de grossesse gémellaire (21,05% p=0,07).

**Tableau 21 : Provenance et terrain : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			P
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
<b>PROVENCANCE</b>				0,99
<b>Lille n=45</b>	26(65)	6(66,67)	13(68,42)	
<b>Lens n= 7</b>	4(10)	1(11,11)	2(10,53)	
<b>Valenciennes n=16</b>	10(25)	2(22,22)	4(21,05)	
<b>AGE (années)</b>	30,35 30[26,5-34,5]	27 25[21-28]	30,26 31[27-33]	0,18
<b>GESTITE</b>	1,98 1[1-3]	2,33 2[1-4]	2,47 2[1-4]	0,13
<b>PARITE</b>	1,83 1[1-2]	1,44 1[1-1]	2,05 2[1-3]	<b>0,04</b>
<b>OBESITE n=14 &gt;20% de manquants</b>	9(50)	3(60)	2(20)	0,44
<b>GEMELLITE n=6</b>	2(5)	0	4(21,05)	0,076
<b>DIABETE GESTATIONNEL n=10</b>	7(17,5)	1(11,11)	2(10,53)	0,73

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

- Modalités d'Accouchement : (tableau 22)

Aucune différence significative n'était retrouvée entre les 3 groupes. Le terme est sensiblement plus précoce dans le groupe IRA2 (33 SA) sans que la différence ne soit significative.

**Tableau 22 : Modalités d'Accouchement : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
<b>TERME (SA)</b>	35,93 37[33-39]	32,73 33[28,6-37,90]	36,01 37[36-39]	0,2
<b>Type d'anesthésie</b>				0,20
<b>ALR n=32</b>	16 (44,44)	4 (50)	12 (70,59)	
<b>AG n=29</b>	20 (55,56)	4 (50)	5 (29,41)	
<b>Mode de délivrance</b>				0,32
<b>VOIE BASSE n=23</b>	11 (27,5)	3 (33,33)	9 (47,37)	
<b>CESARIENNE n= 45</b>	29 (72,5)	6 (66,67)	10 (52,63)	

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

## 2. Pathologies obstétricales et ses complications :(tableau 23)

Le sepsis apparait comme facteur associé de manière significative à une IRA sévère ( $p=0,012$ ). En effet 5 des 7 cas de sepsis compliqués d'IRA ont nécessité le recours à la dialyse. Le sepsis n'était pas isolé mais associée dans 4 cas à une HPP et dans 1 cas à un HELLP syndrome.

L'incidence de l'HPP représente 78,95% des cas d'IRA dialysée, 62,5% des IRA1 et 33,33% des IRA2.

Le HELLP syndrome représentait 82,29% de la pathologie pré éclamptique lorsqu'elle se compliquait d'IRA soit 34 cas de HELLP syndrome avec IRA.

La fréquence du HELLP syndrome était plus importante dans le groupe IRA3 (57,89%) que dans les deux autres groupes (47,5% dans le groupe IRA1 et 44,4% dans le groupe IRA2) surtout quand il se compliquait d'HPP. Dans cette situation, il était également plus fréquemment retrouvé dans le groupe IRA3 (42%) par rapport aux 2 autres groupes moins sévères (27,5% dans le groupe IRA1 et 11,11% dans le groupe IRA2).

Lorsque le HELLP syndrome ne se compliquait pas d'HPP, son incidence semblait plus élevée dans le groupe IRA2 (33,33%) par rapport aux IRA1 (20%) et aux IRA3 (15,79%). A l'inverse, l'IRA était moins sévère en cas de PE, sans HELLP syndrome, compliquée ou non d'HPP (12,5% de PE sans HELLP syndrome dans le groupe IRA1, 11,11% dans le groupe IRA2 et 5,26% dans le groupe IRA3).

Quant au SHAG, il était associé de manière significative à la population d'IRA (4 cas sur 5). Il n'était cependant pas associé aux IRA les plus sévères puisqu'aucun cas de SHAG compliqué d'IRA n'a nécessité le recours à l'EER. La moitié des cas de SHAG avec IRA était dans le groupe IRA1 et l'autre moitié dans le groupe IRA2.

Les troubles sévères de la coagulation (score ISTH>3) et l'incidence de l'hémolyse semblaient plus importants dans le groupe IRA3 mais aucune valeur n'était significative.

Tableau 23 : Complications de la grossesse et de l'accouchement : comparaison selon la sévérité de l'IRA

Variables	IRA n=68			P
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
<b>Pathologie Pré éclamptique Globale</b> n=41	24 (60)	5 (55,56)	12 (63,16)	0,9
<b>PE précoce (&lt;34 SA)</b> n=15	10 (25)	4 (44,44)	1 (5,26)	0,075
n=41 { <b>PE SEULE</b> n=7	5 (12,5)	1 (11,11)	1 (5,26)	
{ <b>HELLP</b> n= 34	19 (47,5)	4 (44,44)	11 (57,89)	0,71
<b>ECLAMPSIE</b> n=5	4 (10)	1 (11,11)	0	0,34
<b>Pathologie Pré éclamptique sans HPP</b> n=19				
{ <b>PE sans HELLP sans HPP</b> n=5	n=3 (7,5)	n=1 (11,11)	n=1 (5,26)	
{ <b>HELLP sans HPP</b> n=14	n=8 (20)	n=3 (33,33)	n=3 (15,79)	0,557
<b>HPP globale</b> n=43	25 (62,5)	4 (33,33)	15 (78,95)	0,064
<b>volume de saignement</b>	2718 2300[1600-3000]	2083 1500[750-4000]	2170 2000[1500-3000]	
{ <b>HPP SEULE</b> n=21	12 (30)	2 (22,22)	7 (36,84)	0,72
{ <b>HPP+PE global</b> n=22	13 (32,5)	1 (11,11)	8 (42,11)	0,26
<b>Pathologie Pré éclamptique avec HPP</b> n=22				
{ <b>HPP+PE sans HELLP</b> n=2	2(5)	0	0	
{ <b>HPP+HELLP</b> n=20	11 (27,5)	1 (11,11)	8 (42,11)	0,22
<b>SHAG</b> n=4	2 (5)	2(22,22)	0	<b>0,061</b>
<b>SEPSIS</b> n=7	2 (5)	0	5 (29,41)	<b>0,012</b>
<b>INSTABILITE HEMODYNAMIQUE</b> n=11	7 (17,5)	0	4 (21,05)	0,34
<b>SCORE ISTH&gt;3</b> n=29	17 (45,95)	2 (28,57)	10 (66,67)	0,2
<b>HEMOLYSE</b> n=47	23(71,88)	8(100)	16(88,89)	0,11
<b>HEMOLYSE+HPP</b> n=7 >20% de manquants	3 (33,33)	1 (33,33)	3 (50,00)	0,79

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane (espace interquartile : 25ème-75ème percentiles). Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

- Traitement médical hémostatique: (*tableau 24 et 25*)

Aucune différence significative n'était observée concernant l'incidence des traitements hémostatiques quelque soit le niveau de sévérité de l'IRA sauf pour les CPA dont la fréquence d'utilisation augmentait proportionnellement avec le degré de sévérité de l'IRA (de 21% dans le groupe IRA1 à 61% dans le groupe IRA3 avec  $p=0,033$ ).

La part des patientes recevant de l'Acide Tranéxamique semblait plus importante dans le groupe des IRA dialysées (73,68% avec une dose médiane de 6g) contre 50% dans le groupe des IRA les moins sévères. La dose médiane dans le groupe IRA1 était de 4,5g et de 7g dans le groupe IRA2 sans que la différence ne soit significative.

L'Acide Tranéxamique était administré plus fréquemment dans un contexte de trouble de la coagulation sévère (SCORE ISTH>3) lorsque les patientes avaient l'IRA la plus grave (42% des patientes du groupe IRA3 avaient reçu de l'Acide Tranéxamique dans un contexte de troubles sévères de la coagulation  $p=0,058$ ).

La fréquence de l'administration de l'Acide Tranéxamique et du fibrinogène chez des patientes présentant une hémolyse semblait plus importante lorsque l'IRA était la plus grave.

**Tableau 24 : Traitement hémostatique médical : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
nombre de patientes traitées	p pour variable qualitative			
(unité utilisée)	quantité administrée	quantité administrée	quantité administrée	p pour variable quantitative
<b>CG n=44</b>	27(67,50)	4(44,44)	13(68,42)	0,392
(ml)	977,8 800[600-1200]	900 700[500-1300]	1138 1000[800-1400]	0,45
<b>CPA n=25</b>	10(25,64)	4(44,44)	11(61,11)	<b>0,033</b>
(nb)	2 1,5[1-2]	1,5 1,5[1-2]	2,36 1[1-4]	0,94
<b>PFC n= 37</b>	23(58,97)	4(44,44)	10(55,56)	0,73
(nb)	4,74 4[3-6]	5,25 4,5[2-8,5]	4 4[3-5]	0,96
<b>FIBRINOGENE n=45</b>	25(62,50)	5(55,56)	15(78,95)	0,353
(g)	4,88 4,5[3-6]	5,10 4,5[3-6]	6,9 6[3-9]	0,11
<b>EXACYL® n=37</b>	20(50)	3(33,33)	14(73,68)	0,092
(g)	5,18 4,5[2,5-6]	20,67 7[5-50]	7,39 6[4-10]	0,08
<b>NALADOR n= 34</b>	21(56,76)	2(22,22)	11(61,11)	0,128
(µg)	1071 1000[1000-1500]	1500 1500[1500-1500]	1091 1000[1000-1000]	0,15

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre (%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

**Tableau 25 : Association traitements procoagulants, anti fibrinolytiques, hémolyse et troubles de la coagulation : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	p pour variable qualitative
(unité utilisée)	quantité administrée	quantité administrée	quantité administrée	
<b>FIBRI+EXACYL®</b> n=45	25(62,5)	5(55,56)	15(78,95)	0,353
<b>EXACYL®</b> <b>+HEMOLYSE</b> n=25	11(27,5)	3(33,33)	11(57,89)	0,075
<b>FIBRI+HEMOLYSE</b> n= 29	13(32,5)	4(44,44)	12(63,16)	0,083
<b>FIBRI+EXACYL®</b> <b>+HEMOLYSE</b> n=25	11(27,5)	3(33,33)	11(57,89)	
<b>SCORE ISTH&gt;3</b> n=29	17(45,95)	2(28,57)	10(66,67)	0,2
<b>SCORE ISTH&gt;3</b> <b>+HEMOLYSE</b> n=23	11(29,73)	2(25)	10(55,56)	0,13
<b>SCORE</b> <b>ISTH&gt;3+EXACYL®</b> n=18	10(25)	0	8(42,11)	<b>0,058</b>

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

- Traitement hémostatique interventionnel (*tableau 26*)

Les patientes IRA2 ne bénéficiaient d'un traitement interventionnel que dans 11% des cas, probablement liée au fait qu'il s'agissait du groupe où l'incidence de l'HPP et le volume de saignement étaient les moins importants. Aucune hystérectomie n'avait été réalisée dans ce groupe.

Les autres techniques semblaient avoir la même incidence entre le groupe des IRA peu sévères et celui des plus graves.

**Tableau 26 : Traitement hémostatique interventionnel : comparaison selon sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
<b>Embolisation n=4</b>	3(7,5)	0	1(5,26)	
<b>Ligature n=5</b>	2(5)	0	3(15,79)	
<b>Hystérectomie n=9</b>	6(15)	0	3(15,79)	
<b>Ligature+embolisation n=2</b>	1(2,5)	1(11,11)	0	
<b>Autres n=1</b>	1(2,5)	0	0	
<b>Total n=21</b>	13(32,5)	1(11,11)	7(36,84)	0,54

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

- Produits de remplissage vasculaire (*tableau 27*)

Il n'était pas mis en évidence de différences significatives concernant les solutés de remplissage vasculaire selon la sévérité de l'IRA, hormis pour les cristalloïdes. Ces derniers étaient utilisés dans 100% des cas des IRA3, avec une quantité médiane significativement supérieure de 2900ml (p=0,01), aux quantités médianes administrées dans les groupes les moins sévères (1892ml dans le groupe IRA1 et 2558ml dans le groupe IRA2).

**Tableau 27 : Remplissage vasculaire comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	nombre de patientes traitées	p pour variable qualitative
(unité utilisée)	quantité administrée	quantité administrée	quantité administrée	
<b>Cristalloïdes n=52</b>	30(93,75)	6(75)	16(100)	0,07
(ml)	1892 1500[1000-2500]	2558 2800[2000-3000]	2906 2750[2000-4000]	<b>0,01</b>
<b>Colloïdes synthétiques n=40</b>	21(67,74)	5(71,43)	14(87,5)	0,337
(ml)	1488 1500[1000-2000]	1350 1000[1000-1000]	1214 1000[1000-1500]	0,41
<b>SAD n=8</b>	4(10)	2(22,22)	2(10,53)	0,578
(ml)	812,5 500[375-1250]	1375 1375[1000-1750]	750 750[500-1000]	0,47
<b>SAC n=20</b>	8(20)	4(44,44)	8(42,11)	0,124
(ml)	262,5 250[200-350]	300 300[250-350]	337,5 200[200-500]	0,80

Résultats de l'analyse univariée .Les données sont exprimées en nombre (%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05

- Agents néphrotoxiques (*tableau 28*)

Parmi les agents néphrotoxiques utilisés chez les patientes ayant un post partum pathologiques, aucun n'avait de lien avec la d'une IRA ni même avec sa sévérité.

Dans le groupe IRA2, une patiente recevait des PCI et aucune ne recevait d'aminosides.

**Tableau 28 : Agents néphrotoxiques : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
PCI n=11	6 (15)	1(11,11)	4(21,05)	0,761
Aminosides n=12	7(17,5)	0	5(26,32)	0,233

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile : 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05

- Traitements anti hypertenseurs et diurétiques : (*tableau29*)

Le recours aux diurétiques était significativement plus important (p=0,009) dans le groupe IRA2 (77,78%) et dans le groupe IRA3 (63,16%) par rapport aux IRA peu sévère (42,5%). Les IEC semblaient plus utilisés dans le groupe des IRA2 avec une incidence de 55,56% contre 25% dans le groupe IRA1 et 47% dans le groupe IRA3. Aucune différence n'était observée concernant l'utilisation des anti hypertenseurs.

**Tableau 29: Traitements anti hypertenseurs et diurétiques : comparaison selon la sévérité de l'IRA**

Variables	IRA n=68			p
	IRA1 n=40	IRA2 n=9	IRA3 n=19	
Anti HTA n=43	26 (65)	6(66,67)	11(61,11)	0,946
Nombre d'anti HTA	2,19[1-5]	3,17[1-5]	2,81[1-4]	
IEC n= 24	10(25)	5(55,56)	9(47,37)	0,096
Diurétiques n=36	17(42,5)	7(77,78)	12(63,16)	<b>0,009</b>

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre(%) pour les variables qualitatives. les variables quantitatives sont présentées en moyenne, médiane [espace interquartile: 25ème-75ème percentiles]. Pour les variables dont la médiane est égale à zéro, la moyenne ± déviation standard (DS) est aussi renseignée. Le seuil de significativité est défini pour un p<0,05.

Points clé des facteurs de sévérité :

Concernant le terrain, une parité plus importante était retrouvée dans le groupe IRA3.

L'IRA est la plus sévère (avec recours à l'EER) en cas de sepsis et en cas de HELLP syndrome surtout lorsqu'il est associé à une HPP.

Parmi les traitements, les CPA étaient plus souvent associés à l'IRA dialysée ainsi que l'Acide Tranéxamique lorsqu'il était administré dans un contexte de trouble sévère de la coagulation.

Les cristalloïdes et les diurétiques étaient administrés en quantité plus importante en cas d'IRA dialysée.

#### IV. Evolution et pronostic (tableau 30)

Le score de RIFLE était calculé, pour les patientes IRA, à l'entrée en réanimation et à leur sortie. Il se basait sur la variation de la créatininémie entre le pré partum (lorsqu'elle avait été dosée) et le premier dosage réalisé en réanimation, ou sur le relevé de la diurèse horaire durant l'accouchement et les premières 24H en réanimation. Ce score nous permettait de suivre l'évolution de leur fonction rénale par la comparaison du score de RIFLE calculé à l'entrée en réanimation et à la sortie. La discordance entre le nombre de patientes classées IRA peu sévère (créatininémie  $\leq 30$ mg/l) et le nombre de patientes dans le groupe FAILURE à l'entrée en réanimation est expliquée par le fait que l'élévation de la créatinine plasmatique par un facteur 3 suffit à classer l'atteinte rénale dans FAILURE.

##### 1. Groupe IRA1

Le score de RIFLE de ces patientes évoluaient d'un score majoritairement classé Risk (50%) et Injury (32,5%) à l'entrée vers un score nul à la sortie, puisque 80% d'entre elles ont normalisé leur fonction rénale à la sortie en réanimation. Seules 12,5% des patientes IRA1 conservaient une dysfonction rénale avec un score Risk à la sortie et 5% avec un score Injury. La plupart des patientes classées Injury à l'entrée évoluaient vers le niveau Risk à la sortie. Des 17,5% des IRA1 classées Failure à l'entrée, il n'en restait plus que 2,5% à la sortie.

Globalement les patientes qui avaient une IRA peu sévère évoluaient de manière rapidement favorable puisque 85% d'entre elles avaient récupéré en moins de 15 jours, 12,5% normalisaient leur fonction rénale entre 15 jours et 1 mois et seulement 2,5% entre 1 et 6 mois. Seule une patiente était transférée en néphrologie.

## 2. Groupe IRA2

La totalité des patientes du groupe IRA2 soit 9 patientes (créatininémie >30mg/l) avaient un score de RIFLE Failure à l'entrée en réanimation et 77,77% d'entre elles (7 patientes) conservaient le même score à la sortie de réanimation. Les 22, 22% restantes (2 patientes) avaient normalisé leur fonction rénale à la sortie du séjour en réanimation. Parmi les 7 patientes qui conservaient un score Failure à la sortie de la réanimation, 3 ont récupéré dans un délai de 15 jours à 1 mois et 3 autres dans un délai de 1 mois à 6 mois. Une patiente évoluait défavorablement et se compliquait d'une insuffisance rénale chronique avec recours à l'EER.

44,44% des patientes du groupe IRA2 étaient transférées en néphrologie.

Ce groupe de patientes plus sévères que les premières, ont toutes récupéré mais dans un délai plus long entre 15 jours et 6 mois sauf une qui a évolué vers l'IRC.

## 3. Groupe IRA3

Ces patientes qui se compliquaient d'IRA la plus grave avec recours à l'EER, se présentaient toutes avec un score de RIFLE classée Failure à l'entrée. Elles conservaient toutes ce score à la sortie de réanimation sauf une des 19 patientes qui avait normalisé sa fonction rénale à la sortie de réanimation. Une patiente avait récupéré dans un délai de 15 jours à 1 mois. 7 patientes (36,84%) avaient récupéré dans un délai de 1 à 6 mois et 3 patientes (15,79%) entre 6 mois et 1 an. Les 7 autres (36,84%) évoluaient vers l'IRC ou n'avaient pas encore récupéré une fonction rénale normale puisqu'à un an de recul, elles conservaient une insuffisance rénale dont 2 dépendaient encore de l'EER.

Les patientes compliquées d'IRA la plus grave, avec recours à l'EER en réanimation, ont récupéré pour 63,16% d'entre elles sur une période de un an, soit plus du double du délai de récupération des patientes IRA2 et quasiment un délai d'une année de récupération de plus par rapport aux patientes IRA1. Les 36,84% restantes évoluaient vers l'IRC dont 2 dépendaient de l'EER.

Tableau 30: Evolution et Délais de récupération

	IRA 1 n=40	IRA 2 n=9	IRA3 n=19	IRA TOTALE (n=68)	p
<b>RIFLE ENTREE</b>					<b>&lt;0,0001</b>
RISK	20 (50)	0	0	20 (29,41)	
INJURY	13 (32,5)	0	0	13 (19,12)	
FAILURE	7 (17,5)	9 (100)	19 (100)	35 (51,47)	
<b>RIFLE SORTIE</b>					<b>&lt;0,0001</b>
RISK	5 (12,50)	0	0	5 (7,35)	
INJURY	2 (5)	0	0	2 (2,94)	
FAILURE	1 (2,50)	7 (77,7)	18 (94,74)	26 (38,24)	
<b>NORMALISATION A LA SORTIE DE REA</b>	32 (80)	2 (22,22)	1 (5,26)	35 (51,47)	
<b>TRANSFERT NEPHROLOGIE</b>	1 (2,50)	4 (44,44)	16 (84,21)	21 (30,88)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DELAIS DE RECUPERATION</b>					<b>&lt;0,0001</b>
<15 jours	34 (85)	2 (22,22)	1 (5,26)	36 (52,94)	
15 jours à 1 mois	5 (12,5)	3 (33,33)	1 (5,26)	9 (13,24)	
1 mois à 6 mois	1 (2,50)	3 (33,33)	7 (36,84)	11 (16,18)	
>6 mois à 1 an	0	0	3 (15,79)	4 (5,88)	
>1 an et IRC	0	1 (11,11)	7 (36,84)	8 (11,76)	
<b>HDI CHRONIQUE</b>	0	1 (11,11)	2 (10,53)	3 (4,41)	

Résultats de l'analyse univariée. Les données sont exprimées en nombre (%) pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité est défini pour un  $p < 0,05$ .

#### 4. Détail des 8 cas d'insuffisance rénale chronique

Sur les 8 patientes devenues IRC, l'une avait présenté une PE sévère et précoce, les 7 autres avaient présenté une HPP dont 2 liées à un HELLP syndrome.

Cas n°1 : Une patiente sur les 8 était issue du groupe IRA2. Cette patiente avait 25 ans en 2011 et avait présenté une PE sévère précoce à 28 SA sans éclampsie, ni HELLP, ni HPP. Elle n'avait pas reçu d'Acide Tranéxamique, ni de SAC, ni de cristaalloïdes. La biopsie rénale de cette patiente mettait en évidence une Glomérulonéphrite à dépôts Mésangiaux d'IgA ou Maladie de Berger. Dans ce cas, la PE était un élément trigger de la néphropathie sous jacente qui était jusque là latente, et qui se grevait d'emblé d'une IRC terminale avec recours à l'EER et bilan pré greffe.

Cas n° 2 et 3 : Deux patientes se compliquaient d'IRC dans les suites d'un HELLP syndrome avec HPP. Elles avaient toutes les deux 33 ans au moment de leur accouchement à 36 et 37 SA, l'une en 2011 et l'autre en 2012. L'une d'entre elle avait une grossesse gémellaire. Ces deux patientes n'avaient pas présenté d'instabilité hémodynamique lors de l'HPP. Leur volume de saignement était 2000 et 3000ml respectivement. Aucune n'avait eu d'hystérectomie d'hémostase mais l'une avait bénéficié d'une ligature artérielle. Elles avaient reçu toutes les deux respectivement 4 et 6g d'Acide Tranéxamique et l'une d'elles avait reçu 200ml de SAC. Elles avaient présenté également une hémolyse mécanique au décours de l'HPP et un score ISTH à 5, traduisant une CIVD décompensée. Le diagnostic de nécrose corticale était retenu chez ces deux patientes, l'une sur une biopsie rénale et IRM et l'autre sur critères clinique et imagerique.

Toutes les deux étaient sevrées de la dialyse mais n'avaient pas encore récupéré une fonction rénale normale à plus d'un an de suivi.

Les 5 autres cas d'IRC avaient initialement présenté une HPP sans pathologie pré éclamptique. Elles avaient entre 29 et 39 ans au moment de leur accouchement: Le volume de saignement était compris entre 1600 et 2000ml.

- 4 cas d'HPP sur atonie utérine à terme: deux patientes avaient mené une grossesse gémellaire dont une par FIV. Seulement un cas s'était compliqué d'instabilité hémodynamique. Deux patientes n'avaient pas eu recours à un traitement interventionnel. Une patiente avait bénéficié d'une ligature et l'autre d'une embolisation artérielle. Toutes ont reçu de l'Acide Tranéxamique (4 à 10g). Une patiente a reçu 600ml de SAC. Il existait des données manquantes concernant la recherche d'hémolyse et de CIVD pour 3 patientes sur les 4. La 4<sup>e</sup> patiente avait quant à elle présenté une hémolyse sans CIVD. Deux patientes restent dépendantes de la dialyse.
- 1 cas d'HPP dans un contexte de choc septique sur chorioamniotite à 21 SA avec mort fœtale in utéro. Il était retrouvé une CIVD décompensée (score ISTH=6) et une hémolyse. Il n'y avait pas eu de recours à un traitement interventionnel. Cette patiente avait reçu 5g d'Acide Tranéxamique et pas de SAC.

Les 5 patientes avaient reçu des cristaalloïdes (entre 1000 et 4500ml) et le diagnostic de nécrose corticale avait été posé par IRM et ou biopsie rénale.

Les 3 patientes maintenues en dialyse chronique étaient:

- La patiente chez qui une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'Ig A a été découverte.
- Deux autres patientes ayant présenté une HPP liée à une atonie utérine sans sepsis et sans PE dont l'une avait mené sa grossesse au terme d'une FIV et d'une grossesse gémellaire. Il n'était pas retrouvé d'hémolyse mécanique ni d'anomalies du complément. Elle est actuellement suivie pour la réalisation d'une transplantation rénale.

L'autre avait présenté une hémolyse au décours de l'HPP. Il n'était pas retrouvé d'autres anomalies biologiques. Par contre il avait été mis en évidence au cours de son hospitalisation en réanimation, un décollement séreux rétinien secondaire à des micro infarctus, sans contexte de HELLP syndrome.

# DISCUSSION

Cette étude analyse l'épidémiologie de l'IRA et de l'IRC compliquant l'ensemble des post partum admis en réanimation, ainsi que leurs facteurs de risque associés et leurs évolutions.

## I. Rappel des principaux résultats

### 1. Epidémiologie

Parmi les 182 patientes admises en réanimation, 68 ont présenté une IRA portant son incidence à 37,36% dans la population étudiée. En phase aiguë, 19 cas d'IRA nécessitaient un recours à l'EER, soit 27,94% des IRA. L'IRA a évolué vers l'IRC chez 8 patientes (11% des IRA) dont 3 restent dialysées de manière chronique. Les données épidémiologiques des 4 réseaux de soins périnataux de la région portent le nombre d'accouchements, sur la période d'étude, à 284 520. L'IRA des post partum pathologiques les plus graves compliquait un accouchement sur 4000. L'IRA dialysée compliquait un accouchement sur 15000. L'IRC représentait un cas sur 35000 accouchements. L'IRC terminale avec dépendance à la dialyse compliquait un accouchement sur 100000.

Concernant son évolution de 2008 à 2012, l'incidence de l'IRA compliquant les post partum pathologiques augmente significativement. Sa proportion passe de 21,62% des post partum pathologiques admis en réanimation en 2008 à 58,97% en 2012 avec un nombre d'accouchements et un nombre de transferts en réanimation stables par année. Cette incidence évolue défavorablement puisqu'elle complique environ un accouchement sur 7000 en 2008 à 1 sur 2500 en 2012. L'incidence de l'IRA sévère avec recours à l'EER augmente parallèlement. Aucun cas n'était retrouvé en 2008 mais à partir de 2009, 18,2% des IRA des post partum pathologiques admises en réanimation nécessitaient le recours à l'hémodialyse. Cette incidence augmente puisqu'elle atteint 43% des IRA admises en réanimation en 2010. Cette proportion reste depuis élevée: 31,6% en 2011 et 35% en 2012. A l'échelle du bassin de vie, l'incidence de l'IRA avec recours à l'EER s'aggrave. Elle compliquait environ un accouchement sur 30000 en 2009 et 1 sur 7000 en 2012.

L'évolution de l'incidence de l'IRC ne suit pas l'incidence des IRA les plus sévères. L'IRC compliquait 18,2% des cas d'IRA en 2009, 21% en 2011 et 8,7% en 2012. Son incidence, extrapolée au nombre d'accouchements dans la région Nord-Pas de Calais, représente approximativement 1 cas pour 30000 accouchements en 2009, 1 sur 14000 en 2011 et 1 sur 35000 en 2012. Les 3 cas d'IRC dialysées chroniques étaient survenus en 2011 pour deux patientes et en 2012 pour une patiente.

## 2. Facteurs associés à l'IRA

Cette étude a permis d'identifier 5 facteurs indépendamment associés à la survenue d'une IRA dans un contexte particulier de complications sévères de la grossesse ou de l'accouchement chez des patientes pour la plupart sans antécédents de néphropathie ou de terrain pathologique:

Les facteurs de risque indépendants associés à la survenue d'une IRA correspondaient à la provenance des patientes des services de réanimation de Lille ( $p=0,0003$ ; OR [IC 95%]=12[3,2-50,17]) et Valenciennes ( $p=0,0026$ ; 9,55[2,19-41,57]), au traitement par la Sérum Albumine Concentrée ( $p=0,0001$ ;9,31[2,94-29,44] ), par l'Acide Tranéxamique ( $p=0,0003$ ; 5,08[2,09-12,34],),et au HELLP syndrome ( $p=0,08$ ; 1,96[0,91-4,20]).

L'hystérectomie d'hémostase apparaissait comme facteur protecteur en cas d'HPP ( $p=0,09$ ; 0,73[0,2-2,62]).

Les facteurs associés à l'IRA nécessitant le recours à l'EER en aigue étaient le sepsis ( $p=0,012$ ) et le HELLP syndrome compliquant une HPP( $p=0,22$ ). L'Acide Tranéxamique était plus fréquemment administré dans un contexte de troubles de la coagulation sévère (score ISTH>3) ( $p=0,058$ ). Ces patientes recevaient plus de CPA, un remplissage par cristalloïdes significativement plus importante (2906ml) par rapport aux IRA les moins sévères (1892ml) ( $p=0,01$ ) et plus de diurétiques ( $p=0,09$ ).

### 3. Délais de récupération

Moins l'IRA était sévère et plus les patientes récupéraient rapidement une fonction rénale normale. Les patientes du groupe IRA1 récupéraient majoritairement en moins de 15 jours, les patientes IRA2 entre 15 jours et 6 mois. Les patientes IRA 3 avaient récupéré pour 63,16% d'entre elles sur une période de un an. 8 sont n'avaient pas encore normalisé leur fonction rénale à plus d'un an de prise en charge et 3 restaient dépendantes de la dialyse chronique.

## II. Discussion des résultats

### 1. Epidémiologie

Une étude observationnelle sur 5 ans a précédé cette étude et a recensé 13 cas d'insuffisance rénale sévère du post-partum pathologique pris en charge en service de néphrologie. Toutes ces patientes avaient bénéficié d'un séjour dans les services de réanimation de la région dont les 3 principaux étaient Lille, Lens et Valenciennes. Aucune n'était hospitalisée pour IRC à l'issue d'un séjour en hospitalisation traditionnelle de maternité.

Cette étude s'est intéressée aux IRA concernant les patientes hospitalisées en réanimation et non à l'ensemble des post partum pathologique alors que certains cas avec IRA peu sévères restaient hospitalisés dans les services de maternité. Ceci explique que l'IRA compliquait un accouchement sur 4000 et avec recours à l'hémodialyse dans un cas pour 15000 accouchements ce qui est bien supérieur à ce que rapportait Gammill (1) où depuis 1960 l'incidence de l'IRA liée à la grossesse passait de 1 sur 3000 à 1 sur 20000.

Lindheimer(2) rapporte l'incidence de la nécrose corticale dans la population de femmes enceintes à 1 sur 80000 alors que notre étude recensait 7 cas de nécrose corticales sur 5 ans, soit 1 sur 40000 accouchements. Une étude rétrospective menée par Drakeley (60) a travaillé sur l'incidence et les comorbidités liées à l'IRA des patientes en soins intensifs obstétricaux.

Ils avaient également classé leur population en 3 groupes de sévérité selon la créatininémie, 7 patientes sur les 72 étudiées avaient recours à l'EER en aigue, mais aucune n'évoluaient vers l'IRC. Cependant leur cohorte ne s'intéressait qu'aux patientes qui développaient une insuffisante rénale aigue dans les suites d'une PE sévère. De manière similaire, dans notre étude aucune patiente admise pour PE sévère n'a développé d'IRC sauf une patiente dont la PE sévère révélait une Maladie de Berger.

L'incidence plus élevée de l'IRA dans cette étude est en partie expliquées par le fait qu'elle a été extrapolée au nombre d'accouchements et non au nombre de grossesses comme ce qui est le cas dans la littérature et qu'il n'existe pas de définition consensuelle de l'IRA chez la femme enceinte. De plus les patientes présentant une IRA peu sévères restées en hospitalisation traditionnelle en maternité n'avaient pas été comptabilisées. Donc à défaut d'une étude prospective de cohorte, il n'y pas vraiment de données fiables dans la littérature concernant l'incidence exacte de l'IRA et la surestimation de la gravité dans notre série est probablement liée par un biais de sélection des patientes de réanimation.

Bien que l'incidence soit faible à l'échelle du bassin de vie, ces résultats rendent compte de l'augmentation des cas d'IRA et des cas les plus sévères avec recours à l'EER en aigue. Ce constat doit interpeller sur le fait que la diminution de la mortalité liée aux complications les plus graves de la grossesse ou de l'accouchement se solde d'une augmentation des comorbidités à court et à long terme. Cette tendance pourrait s'aggraver du fait de l'augmentation de la morbidité maternelle liée aux complications de la grossesse dans les pays développés, à cause des modifications démographiques (25) et de l'augmentation de l'incidence de l'HPP mise en évidence par une étude Australienne en 2006 (59) et Canadienne en 2007 (28).

Il est forcé de constater que la morbidité liée aux complications de la grossesse, dont certaines tendent à progresser dans nos pays développés, pourrait aggraver le pronostic rénal de ces patientes. L'objectif aujourd'hui est de réduire ces morbidités.

## 2. Discussion des principaux facteurs de risque associés à l'IRA

### a) *Provenance Lille et Valenciennes*

L'incidence de l'IRA était plus importante à Lille et Valenciennes quelque soit son degré de sévérité en comparaison à Lens

En réalité, il s'agit de facteurs associés à un effet centre pour deux raisons.

La première étant le recrutement le plus important concernant les maternités de Lille et Valenciennes.

La deuxième raison est liée au fait que le service de réanimation médicale de Lille est le centre de référence de prise en charge des post partum pathologiques de la région.

Le CHRU de Lille est un centre de référence et d'expertise des pathologies de la grossesse. Sa maternité de niveau III dispose d'un plateau technique interventionnel, chirurgical et réanimatoire pour la prise en charge des patientes les plus graves notamment en cas d'HPP.

Cette étude met bien en évidence ce point puisque 59% des patientes admises à Lille provenaient des maternités périphériques, alors que les services de réanimation de Lens et Valenciennes prenaient en charge principalement les post partum de leur maternité dans plus de deux tiers des cas. Par ailleurs leur caractère plus grave que dans les autres centres peut être rapporté au recrutement de la population admise en réanimation.

Comme précisé précédemment, cette étude observationnelle rétrospective ne préjuge pas des patientes présentant une insuffisance rénale avec créatininémie supérieure à 10mg/l qui sont restées hospitalisées en maternité.

Cette population d'IRA non répertoriée est probablement plus importante à Lille où les néphrologues sont présents et interviennent en maternité pour le suivi néphrologique des patientes en post-partum.

### *b) HELLP syndrome*

La PE est responsable d'IRA et ses mécanismes physiopathologiques sont en parti connus. La PE sévère et le HELLP syndrome représentent 40% des causes d'IRA liées à la grossesse(9). Cette étude est comparable en ce sens où la PE sévère et le HELLP syndrome représentaient 39,8% des causes d'IRA. Dans la littérature, l'incidence de l'IRA est plus importante en cas de HELLP syndrome, avec une incidence de l'IRA dans 3 à 15% des HELLP syndrome (10)(11). Ceci est concordant avec les résultats obtenus où le HELLP syndrome apparait comme un facteur de risque indépendant (OR [IC 95%] = 1,96[0,91-4,20], p=0,08). Cependant l'incidence de l'IRA était plus élevée dans nos cas de HELLP syndrome (46%) et l'IRA était plus sévère. L'étude de Gurrieri aux USA en 2012 avait recensé 54 cas d'IRA sur 5 ans dont 13% liées à un HELLP syndrome (61). Parmi nos cas de HELLP syndrome compliqués d'IRA, 32% nécessitaient le recours à l'EER en aigue. L'étude de Sibai menée aux USA en 1993 avait recensé une incidence de l'IRA dans le HELLP syndrome de 7,4% dont 31% avaient recours à l'hémodialyse en aigue(62). Toutefois cette étude américaine a été menée sur 16 ans alors que notre étude n'a été menée que sur 5 ans. L'incidence du recours à l'EER dans le HELLP syndrome dans une étude conduite en Afrique du Sud de 1995 à 1998 par Drakeley était également plus faible (10%). Il étudiait les facteurs de risque d'IRA dans le cadre de la PE admise en unité de soins intensifs obstétricaux. Dans son étude, il retrouvait 50% de HELLP syndrome avec IRA dans leur population de pré éclamptiques sévères compliquée d'insuffisance rénale aigue, alors que dans notre étude, la part des HELLP syndrome avec IRA était beaucoup plus importante de l'ordre de 83% des PE avec IRA. Parmi nos patientes devenues IRC, deux compliquaient un HELLP syndrome associé à une HPP; alors que dans les études précitées, toutes avaient entièrement récupéré.

Comment pouvons-nous expliquer notre incidence plus élevée d'IRA et d'IRA avec recours à l'EER parmi le HELLP syndrome?

Premièrement nous nous attachions aux patientes les plus graves admises en réanimation. Il faudrait l'extrapoler à la fréquence des HELLP syndrome dans leur globalité car certains HELLP syndrome restent hospitalisés en maternité.

Deuxièmement, parmi nos 11 cas les plus sévères, dialysés en aigu, 8 étaient des HELLP syndrome compliqués d'HPP dont 2 ont évolué vers l'IRC. La survenue d'une défaillance rénale sévère est facilitée par différents mécanismes: l'hypovolémie, la vasoconstriction pré rénale induite par l'HPP sur un réseau vasculaire rénal déjà pré sensibilisé par une endothéliose capillaire glomérulaire, une vasoconstriction permanente et un réseau microthrombosé sur lequel survient une hémolyse aiguë.

### *c) L'Acide Tranéxamique (EXACYL®)*

L'Acide Tranéxamique est un dérivé synthétique de l'acide aminé lysine qui exerce un effet anti fibrinolytique par inhibition du plasminogène(58). L'Acide Tranéxamique se lie de manière réversible aux récepteurs de la lysine sur les molécules de plasminogène bloquant ainsi le complexe plasminogène-fibrine-tPa indispensable au processus fibrinolytique. Il est indiqué dans deux types de situation, curative et prophylactique où la décompensation de la coagulation sur un mode fibrinolytique est attendue. Cette possibilité est observée au cours des interventions orthopédiques, ORL et stomatologiques, utérines, prostatiques et cardiaques avec circulation extra corporelle (63). L'Acide Tranéxamique est également utilisé dans les syndromes hémorragiques graves liés à une fibrinolyse exacerbée rencontrée dans les hémorragies de la délivrance, l'insuffisance hépatique grave et chez le polytraumatisé.

Plusieurs études et méta analyses ont étudié l'impact de l'Acide Tranéxamique en terme de bénéfices attendus et d'effets secondaires.

Concernant l'utilisation préventive de l'Acide Tranéxamique pour réduire le volume de saignement en cas de délivrance par VB ou césarienne, il existe 10 études avec un niveau de preuve 1 et une évidence forte. Il s'agit d'études prospectives randomisées totalisant 1827 patientes et comparant l'Acide Tranéxamique à l'absence de traitement. Une méta analyse réalisée par Ferrer en 2009(64) retient une réduction significative du saignement et du taux d'HPP sans effet secondaire rapporté .

Concernant l'utilisation curative de l'Acide Tranéxamique pour réduire le volume de saignement en cas d'HPP, il existe 4 études prospectives avec un niveau de preuve 2 et une évidence moyenne.

Ces études retrouvent une réduction significative du volume de saignement et des besoins transfusionnels en culots globulaires. De très anciennes études randomisées contrôlées mettent en valeur l'intérêt de ce traitement pour réduire la mortalité dans les hématomes rétro placentaires. L'étude EXADELLI(65) en 2011, avait étudié 144 patientes présentant un HPP>800ml. Il était retrouvé une réduction du volume et de la durée de saignement ainsi qu'une moindre proportion de patientes ayant une chute de l'hémoglobine supérieure à 4 g/dL et un moindre recours aux produits transfusionnels. L'essai international WOMAN, prospectif, randomisé, comparant l'effet de l'Acide Tranéxamique contre placebo en cas d'HPP devrait confirmer ces résultats.

Concernant l'utilisation de l'Acide Tranéxamique en chirurgie et traumatologie, il existe 60 références qui retrouvent une réduction significative du saignement et du recours à la transfusion. L'étude CRASH-2 confirmait le bénéfice sur la mortalité par hémorragie en cas de traumatisme majeur (66).

La revue de la littérature concernant les effets secondaires de l'Acide Tranéxamique, en chirurgie, ne retrouve pas d'augmentation du risque d'effets secondaires liés à des événements thrombotiques(67)

Effets de l'Acide Tranéxamique (Henry, 2007)

<b>Events</b>	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
Myocardial infarction	0.96	0.48-1.90
Stroke	1.25	0.47-3.31
Deep venous thrombosis	0.77	0.37-1.61
Renal failure	0.73	0.16-3.32

Cependant Jimenez en 2011, comparait l'administration d'Acide Tranéxamique chez 80 patients en chirurgie cardiaque avec une dose de 40mg/kg dans un groupe et deux doses de 40mg/kg dans l'autre groupe. Il était retrouvé 2 crises d'épilepsie, 3 accidents vasculaires cérébraux, 14 IRA dont 7 patients nécessitaient une dialyse, 3 infarctus du myocarde et 9 décès.

Aucun des paramètres de morbidité et de mortalité n'était de fréquence supérieure à la fréquence attendue en chirurgie cardiaque et il n'existait pas de différence entre les deux doses(68).

Seuls deux cas cliniques publiés dans la littérature supposent l'imputabilité de l'Acide Tranéxamique dans l'apparition d'une IRA. Koo(69), en 1999, publie le cas d'un homme de 37ans, traité par Acide Tranéxamique pour hémoptysie et développant une IRA anurique dont l'histologie retrouvera une nécrose corticale bilatérale. Odabas(70), en 2001, rapporte le cas d'un homme de 21 ans, hémophile, recevant de l'Acide Tranéxamique pour épistaxis récidivantes. Il présentera une IRA avec nécrose corticale bilatérale. Dans les 2 cas, il n'était pas retrouvé d'autres causes à l'IRA et l'Acide Tranéxamique était mis en cause.

Au regard du nombre d'études et de l'administration très large de ce produit, sa sécurité d'emploi y compris au niveau rénal semble donc bien établie.

Dans l'étude, l'Acide Tranéxamique était associé de manière significative au développement d'une IRA. L'analyse de dose retrouvait une fréquence significativement plus élevée d'IRA lorsque l'Acide Tranéxamique était administré entre 2 et 6g. Concernant l'administration de doses plus faibles (<2g) ou plus fortes (>6g) aucune différence n'a été observée.

Les patientes IRA sévères, avec recours à l'EER en aigue, présentaient significativement plus de troubles sévères de la coagulation, d'hémolyse et recevaient plus de CPA. Cette sévérité de l'IRA est expliquée par une situation microthrombotique dangereuse à laquelle s'ajoute l'action antifibrinolytique de l'Acide Tranéxamique.

Les 7 patientes devenues IRC après HPP avaient toutes reçues de l'Acide Tranéxamique entre 4g et 10g. On retrouvait associée à l'HPP un HELLP syndrome dans 2 cas, un contexte septique dans 1 cas mais 4 HPP étaient isolées, sans complications spécifiques de la grossesse ni terrain particulier. Des troubles sévères de la coagulation étaient retrouvés chez 3 patientes. Toutes avaient une nécrose corticale et aucune n'avait eu d'hystérectomie d'hémostase.

Trois hypothèses sont envisagées:

La première est celle d'un lien entre la survenue d'une atteinte rénale sévère et l'administration d'un antifibrinolytique chez des patientes dont l'endothélium est activé: HELLP syndrome ou sepsis. La fibrinolyse physiologique régulant les situations de microangiopathie thrombotique serait bloquée par l'administration d'un anti fibrinolytique. Une ischémie transitoire voire définitive compliquerait cette phase thrombotique à l'origine d'une nécrose corticale rénale.

La deuxième hypothèse est que l'administration d'Acide Tranéxamique est le reflet d'une fibrinolyse massive survenant dans certaines HPP, indépendamment de la quantité des pertes sanguines et obligeant les anesthésistes et les réanimateurs à utiliser un médicament la bloquant pour permettre la survie des patientes. Cette fibrinolyse intense biologique et clinique est retrouvée associée à l'hémolyse dans le post-partum pathologique. Les résultats biologiques d'EXADELI en cours de publication montrent la présence de cette fibrinolyse dans l'HPP et l'effet d'inhibition de la fibrinolyse par l'Acide Tranéxamique.

Pour ces deux hypothèses, le renforcement du lien par la synergie Acide Tranéxamique et hémolyse, fibrinogène et hémolyse ou score ISTH>3 et Acide Tranéxamique suggère que l'association hémolyse et fibrinolyse est un terrain sensible pour développer une IRA.

Une troisième hypothèse porte sur la dose d'administration de l'Acide Tranéxamique: même si Jimenez n'a pas trouvé d'excès de risque d'IRA en doublant la dose de 40mg/kg, la dose importante et variable d'Acide Tranéxamique mérite d'être discutée. Nous avons identifié ces patientes comme étant oligo-anuriques d'emblée ou au moins au moment de l'accouchement. On sait que l'élimination de l'Acide Tranéxamique est exclusivement rénale. Il serait légitime de surveiller de façon précoce la diurèse et de la relever (ce qui est rarement retrouvé dans notre série) afin de moduler les doses d'Acide Tranéxamique en fonction de la diurèse (reflet de la fonction rénale) et de son caractère hémoglobininurique. Des examens paracliniques analysés sur place seraient, dans ce cas, recommandés parce que bon nombre de ces patientes sont prises en charge dans le cadre de l'urgence et les délais d'obtention des résultats des bilans biologique envoyés dans les laboratoires sont trop long à obtenir au regard de la rapidité d'évolution de la pathologie.

#### *d) SAC*

La PE, l'HPP et le sepsis sont des situations d'hypovolémie responsables d'une hypoperfusion rénale à l'origine de la défaillance rénale. Rétablir la perfusion rénale est primordiale. Les études concernant l'IRA et les solutés de remplissage utilisés pour la correction d'un état de choc sont nombreuses et le débat n'est pas encore fini.

Les cristalloïdes et les colloïdes sont les deux principales catégories de solutés utilisés. Les cristalloïdes n'ont pas de pouvoir oncotique et leur pouvoir d'expansion volémique est lié à leur concentration en sodium. Les colloïdes peuvent être synthétiques (Gélofusine®, Voluven®) ou naturel (albumine). Les solutés hyperoncotiques ont un pouvoir d'expansion volémique plus important. Dans notre étude, l'albumine hypooncotique (SAD 4%) et hyperoncotique (SAC 20%) étaient relevées.

Selon les recommandations de la conférence de consensus internationale sur la prévention et la prise en charge de l'IRA chez le patient de soins intensifs, l'utilisation des cristalloïdes comporte moins de risque par rapport à l'utilisation des colloïdes hypooncotiques(71). Pour le moment aucune méta-analyse ne montre de différence en terme d'efficacité entre les colloïdes et les cristalloïdes (71) mais les colloïdes hypooncotiques ne montrent pas de supériorité par rapport aux cristalloïdes pour la protection rénale sauf en cas de pathologie hépatique (72). Cependant il est prouvé que l'utilisation de colloïdes hyperoncotiques est associée au développement d'une IRA (73). L'étude SAFE en 2004 ne retrouvait pas de différence en termes de risque de recours à l'EER entre l'administration de cristalloïdes ou d'albumine hypooncotique (74) mais une étude menée par l'équipe de Schörtgen en 2008 a démontré un risque accru d'IRA en cas d'utilisation d'albumine hyperoncotique ou de colloïdes synthétiques hyperoncotiques (73). Les mécanismes invoqués sont la baisse de la pression de filtration glomérulaire liée à l'augmentation de la pression oncotique et à la néphrotoxicité directe des colloïdes. La conférence de consensus internationale de 2010 concernant la prévention de l'IRA chez le patient de soins intensifs recommande de ne pas utiliser les colloïdes hyperoncotiques dont la SAC en pratique routinière à cause des risques de dysfonction rénal.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'albumine comparé aux cristalloïdes en cas d'hypoalbuminémie(71). Ils concluent que l'expansion volémique avec les cristalloïdes est plus fiable en termes de pronostic rénal.

Cependant, le risque de voir apparaître une hyperchlorémie et une acidose hyperchlorémique est important. L'hyperchlorémie entraîne une vasoconstriction rénale à l'origine d'une réduction du DFG. Une étude récente menée par Yunos en 2012, dont l'objectif était de comparer une stratégie restrictive de perfusion de sérum salé à une stratégie libérale chez des patients de soins intensifs, retrouvait une réduction de l'incidence de l'IRA dans le groupe restrictif(75). Cette notion est retrouvée dans un étude menée sur une population chirurgicale où le remplissage vasculaire au sérum salé isotonique augmentaient le risque de recours à l'EER(76).

Il n'y a pas à notre connaissance d'études concernant les risques rénaux liés au remplissage vasculaire dans la population de femmes enceintes, notamment en cas d'HPP. Bien que notre étude fût réalisée sur une population particulière de patientes en post partum, nous avons également mis en évidence une association significative entre l'IRA et l'administration de SAC. Il s'agissait d'un contexte de PE dans 13 cas, dont 7 avec une HPP. La PE est un état d'hypovolémie chronique, liée à l'hypoalbuminémie et aux troubles de perméabilité capillaire, qui devient majeure quand une ascite survient. L'objectif est de préserver une perfusion rénale optimale sans risquer une surcharge hydrosodée pulmonaire. Celle-ci peut survenir préférentiellement en post-partum immédiat du fait du retour physiologique de l'eau du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire. Dans ce contexte, un remplissage excessif peut précipiter la survenue d'un OAP. Il n'y a pas d'étude permettant d'orienter le type de soluté de remplissage à utiliser. L'albumine semble être une bonne indication pour son pouvoir oncotique.

Cependant, le remplissage vasculaire n'a pas montré d'amélioration significative de la morbidité materno-fœtale (77)(78) mais aucune étude ne s'est encore intéressée à l'impact du remplissage vasculaire sur la fonction rénale des toxémies gravidiques ni des post partum pathologiques.

Dans notre étude, les patientes compliquées d'IRA avaient reçu les quantités les plus importantes de cristalloïdes (>3000ml) par rapport aux patientes non IRA.

Ce remplissage important ne peut être rattaché à la quantité des pertes sanguines d'une part puisque elle était inférieure au volume de saignement des patientes non IRA et la survenue d'une IRA en cas d'HPP ne semble pas liée à un sous remplissage vasculaire d'autre part.

Parallèlement les patientes IRA avaient reçu plus de diurétiques dans un contexte d'oligurie ou d'OAP. Dans notre étude, contrairement aux données de la littérature, les colloïdes synthétiques ne sont pas associés à l'IRA.

Une des raisons invoquées est d'abord leur emploi rare dans la pathologie qui semble la plus en cause: le HELLP syndrome dans lequel la SAC est privilégiée. Ensuite le poids moléculaire des colloïdes de synthèse utilisés est inférieur aux colloïdes de synthèse responsables d'IRA dans la littérature.

La mise en évidence de la SAC est à la fois un marqueur de l'hypovolémie (liée à la protéinurie et à l'hypoalbuminémie) témoin de la gravité de la pathologie sous jacente (PE, HELLP) mais aussi un facteur de risque d'IRA par sa caractéristique hyperoncotique.

Concernant l'imputabilité des cristalloïdes, deux réflexions se posent. Quel était la part de sérum salé isotonique administré pour étudier l'impact des effets secondaires rénaux de l'hyperchlorémie et pourquoi ces patientes avaient reçu de si grandes quantités de remplissage vasculaire?

L'importance du remplissage vasculaire, associé aux diurétiques dans le groupe IRA témoigne d'un retard de diagnostic et donc de prise en charge. En effet c'est probablement l'oligurie, reflet d'une hypoperfusion rénale déjà installée, qui a motivé cette quantité importante de remplissage vasculaire.

### 3. Facteur protecteur : l'Hystérectomie d'hémostase

L'hystérectomie d'hémostase est parfois nécessaire comme mesure ultime après échec des premières mesures que sont la révision utérine, le traitement utérotonique et l'optimisation de la coagulation. Elle peut faire suite à l'embolisation ou à la ligature artérielle ou encore être décidée d'emblée lorsque le pronostic vital de la patiente est en jeu (54).

Des 15 patientes transférées en réanimation pour HPP compliquée d'IRA dialysées, seules 3 ont eu une hystérectomie d'hémostase. Parmi les 7 patientes IRC dans les suites d'une HPP, aucune n'avait eu d'hystérectomie d'hémostase.

L'hystérectomie d'hémostase peut être un facteur protecteur d'IRA dans la prise en charge d'une HPP, par rapport aux patientes qui n'ont pas bénéficié de traitement interventionnel. L'hystérectomie d'hémostase limiterait la quantité de produits transfusionnels, de cristalloïdes, d'Acide Tranexamique et de SAC d'une part et réduirait l'emballement des troubles sévères de la coagulation et de l'hémolyse d'autre part.

Cependant, le volume de saignement dans le groupe IRA était inférieur au volume de saignement dans le groupe non IRA. Le même constat était observé dans la comparaison des IRA les plus sévères par rapport aux moins sévères.

Parmi les 15 patientes ayant eu une HPP compliquée d'IRA dialysée, 8 avaient un HELLP syndrome associé. L'incidence de la PE et de l'HPP augmentent dans nos pays développés.

Ce constat justifierait la réévaluation de la place de l'hystérectomie d'hémostase pour un volume de sang plus limité afin de limiter les dégâts rénaux liés à la PE, aux troubles sévères de la coagulation, à l'hémolyse, et aux traitements anti fibrinolytique administrés en cas d'HPP.

### III. Limites de notre étude

Cette étude rétrospective s'intéresse à une population de patientes présentant des pathologies du post partum dans leur forme les plus graves, hospitalisées dans 3 réanimations. Ceci ne permet pas d'avoir une incidence exacte de l'IRA globale dans notre région, ni d'extrapoler l'incidence exacte de l'IRA compliquant la pathologie pré éclamptique et l'HPP en général. Nous ne pouvons que définir exactement l'incidence de l'IRA dans la pathologie spécifique de la grossesse dans sa forme la plus grave.

La taille trop petite de notre échantillon de patientes dialysées n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs de risque indépendants associés à l'IRA sévère.

S'agissant d'une étude rétrospective, il manquait de nombreuses données concernant l'obésité, la procréation médicale assistée, le score de CIVD et l'hémolyse. Contrairement à la littérature, l'âge n'était pas associé à la survenue d'une IRA. Or ces paramètres sont associés aux complications de la grossesse. Il aurait été intéressant de savoir si les données retrouvées étaient comparable à celles de la littérature des pays développés en ce qui concerne l'obésité ou la procréation médicale assistée.

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'IRA ni des modalités de décision de l'EER en réanimation et encore moins chez la femme enceinte. L'augmentation physiologique de débit de filtration glomérulaire (DFG) chez la femme enceinte abaisse la créatininémie de 0,4 à 0,5 mg/dL.

Notre critère se basait sur une créatininémie  $\geq 10$ mg/l selon les recommandations d'expert de 2008 sur la PE sévère, mais toutes nos patientes n'étaient pas PE. La meilleure manière d'évaluer le DFG chez la femme enceinte est la clairance de la créatinine sur les urines des 24h (33).

Nous avons utilisé le score de RIFLE pour étudier l'évolution de la fonction rénale entre l'entrée et la sortie des patientes en réanimation. Cependant se pose le problème des valeurs de la créatininémie et de la diurèse antérieures. En effet très peu de patientes avaient de valeur de créatinine de référence ou de relevés de diurèse précis.

Notre attribution du score de RIFLE à l'entrée était donc source d'erreurs. L'évaluation de la diurèse la plus intéressante était celle recueillie au moment de la délivrance, or rares étaient les données fiables et précises. L'oligurie était alors probablement sous estimée ce d'autant que bon nombre de patientes recevaient des diurétiques même si elles ne s'étaient pas compliquées d'IRA (32% des non IRA). Ce constat montre que ces patientes ont probablement été oliguriques pendant la délivrance et que la baisse de leur perfusion rénale a été sous estimée même lorsqu'elles ne se compliquaient pas d'IRA.

Concernant les cristalloïdes, il aurait été intéressant de distinguer la quantité de sérum salé isotonique administré afin de savoir si celle-ci était associée à l'IRA.

#### IV. Perspectives

Le substrat pathologique de toute complication systémique et rénale liée à la PE et au HELLP syndrome est le placenta. Prolonger la grossesse dans cette situation c'est maintenir une liaison dangereuse entre le placenta et le rein. Cette étude confirme la nécessité d'un diagnostic précoce de la PE avant l'apparition de ses complications. En effet, les patientes étaient pour la plupart graves d'emblées à l'admission aux urgences obstétricales. L'incidence de la PE tend à augmenter du fait des modifications démographiques dans les pays développés. Une meilleure prévention et un dépistage précoce sont nécessaires. L'approche des biomarqueurs pour le diagnostic d'une pathologie est essentielle aujourd'hui afin d'en limiter ses comorbidités en débutant une prise en charge thérapeutique adaptée avant l'apparition de signes de gravité. Prédire l'apparition, le développement et la sévérité de la PE est essentiel (79). La mise en évidence au premier trimestre de grossesse de taux plasmatiques élevés du sFlt-1, du s-Eng (soluble endoglin), de l'homocystéine (facteur de risque retrouvé à des taux élevés en cas de placentation anormale), de la leptin et du ADMA (asymmetric dimethylarginine) est prédictive de la survenue d'une PE.

A l'inverse des taux plasmatiques bas du PAPP-A (pregnacy associated plasma protein-A) ou du PP13 (placental protein 13), retrouvés au cours du premier trimestre de grossesse, prédisent également la survenue d'une PE. Pour le moment, sFlt-1 et sEng et leurs ligands sont les seuls biomarqueurs prometteurs d'une bonne valeur prédictive (79)(80). Prévenir la population à risque, dépister précocement et interrompre les effets systémiques et rénaux d'un placenta pathologique par l'interruption de la grossesse sont essentiels pour limiter les comorbidités à court et à long terme.

Maintenir une perfusion rénale suffisante est déterminante pour éviter toute altération de la fonction rénale. Ces patientes présentent d'emblée une hypoperfusion lorsqu'elles se compliquent d'hémorragie de la délivrance, quelque soit l'importance du saignement, de la pathologie spécifique de la grossesse ou du sepsis. Ces situations sont responsables d'hypovolémie et entraînent une baisse du débit de filtration glomérulaire, ce qu'attestent les niveaux de remplissage chez les patientes les plus sévères sur le plan rénal. Ceci rend compte de notre retard dans leur prise en charge au moment du diagnostic de la complication gravidique.

Aucune étude concernant les effets rénaux des différents solutés de remplissage chez les patientes d'obstétrique n'a été réalisée à ce jour. A la lumière de ces résultats, il serait important de les étudier pour déterminer quels types de solutés apporter en toute sécurité pour préserver le rein et surtout mesurer outre la diurèse la fréquence cardiaque ou au mieux les mesures non invasives du débit cardiaque et de l'oxygénation tissulaire pour optimiser l'hémodynamique.

Il existe une tendance à l'augmentation du taux d'HPP dans les pays développés. Une étude épidémiologique sur l'incidence de l'HPP dans notre région et ses causes seraient nécessaires afin de réévaluer et d'adapter nos pratiques. La tendance à prolonger un travail et à retarder les indications de la césarienne augmente le risque d'HPP liée à une atonie utérine et le risque de développer un sepsis de cause obstétricale sur chorioamniotite. Le sepsis était retrouvé comme facteur d'IRA sévère dans notre étude.

Existe-t-il un intérêt à mesurer le risque infectieux par des outils biologiques tels que la PCT en salle de travail afin de débiter une antibiothérapie précoce pour limiter l'infection? Et en cas d'HPP, ne faudrait-il pas revoir les indications de l'hystérectomie d'hémostase pour des volumes de saignements plus limités?

L'Acide Tranéxamique est utile en cas de situation hémorragique grave. Pourtant l'excès de génération de thrombine des patientes pré éclamptiques développant un HELLP syndrome et qui se compliquent d'HPP, constitue probablement une situation à risque d'aggraver un processus prothrombotique lorsqu'on y ajoute un antifibrinolytique. Il serait intéressant de limiter les doses à 2g et ne pas réinjecter en cas d'anurie mais il existe des efforts à faire pour diagnostiquer les situations à risque d'emballement de la fibrinolyse en salle de travail, et cibler la dose d'antifibrinolytiques à ne pas dépasser pour éviter d'aggraver une IRA latente chez des patientes potentiellement à risque. Une étude multicentrique TRACES est déposée pour déterminer la dose optimale capable d'inhiber la fibrinolyse sans effets secondaires.

# CONCLUSION

L'incidence de l'IRA et du recours à l'épuration extra rénale augmentent dans les pathologies spécifiques de la grossesse et de l'accouchement pris en charge en réanimation en post partum immédiat.

Quatre facteurs indépendamment associés à un risque élevé de survenue d'une IRA ont été mis en évidence.

Le HELLP syndrome apparait comme une des pathologies spécifiques de la grossesse la plus à risque de développer une IRA, ce d'autant qu'une HPP le complique.

La SAC semble être un marqueur de sévérité de l'hypovolémie et un facteur aggravant l'atteinte rénale liée à la PE sévère.

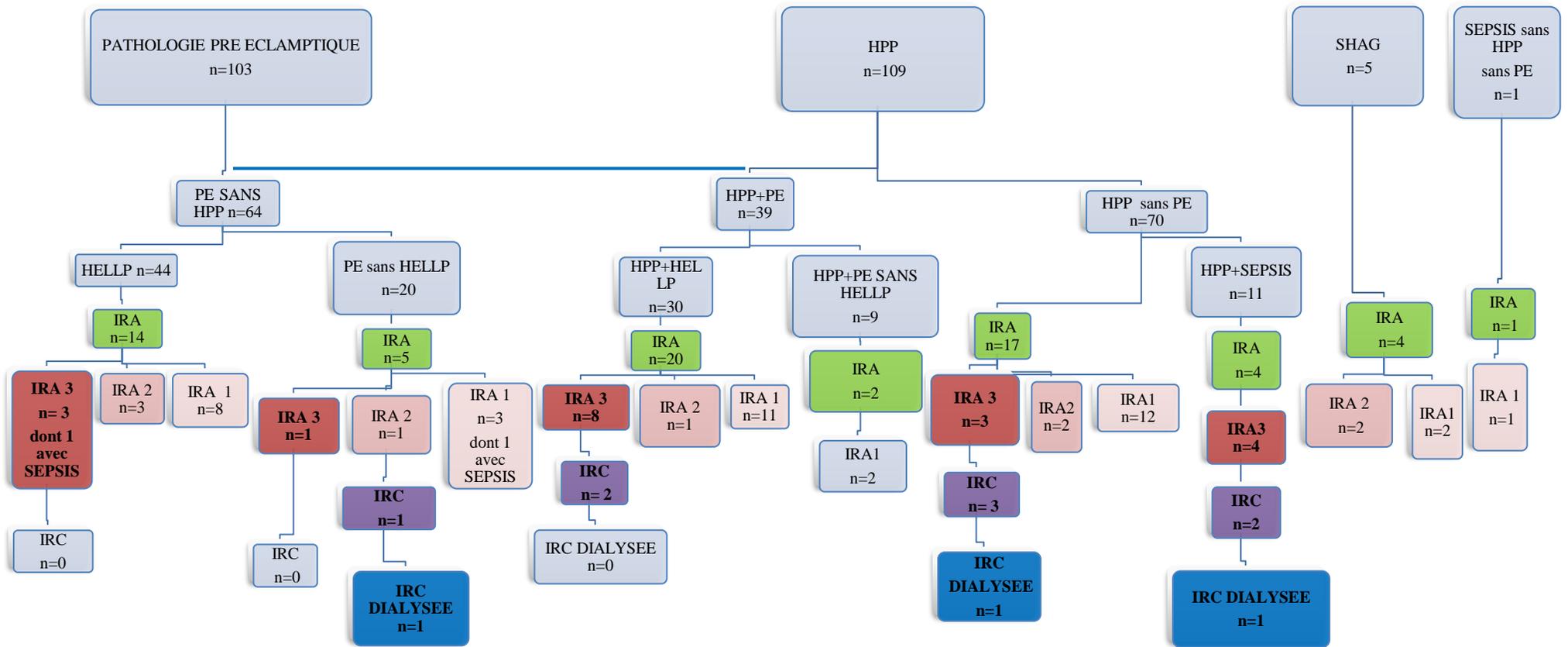
En cas de fibrinolyse et d'hémolyse liée à une HPP, l'Acide Tranéxamique administré dans ce contexte apparait comme un facteur potentiel d'aggravation du processus microthrombotique.

L'hystérectomie d'hémostase est quant à elle indépendamment associée à une diminution du risque d'IRA.

Des études prospectives seraient nécessaires afin de confirmer les résultats obtenus et d'améliorer ainsi le pronostic rénal de ces patientes.

# **ANNEXES**

## Annexe 1 : Description de la Population étudiée



## Annexe 2

### SCORE IGS II

(Calculé au terme des 24 premières heures d'hospitalisation en réanimation)

Unités utilisées :

- Pression artérielle en mmHg
- Température en degré celsius
- Débit urinaire en litre(s)/jour
- Urée sanguine en mmol/l
- Leucocytose /mm<sup>3</sup>
- Natrémie, kaliémie, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sérique en mmol/l
- Bilirubinémie en mg/l

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		>80	
Fréquence cardiaque				<40							40-69	70-119				120-159		>160									
P. artérielle systolique		<70						70-99				100-199		≥200													
Température												<39			≥39												
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (si VA)				<100	100-199	≥200																					
Débit urinaire				<0,5					0,5-0,9			≥1,0															
Urée sanguine												<10,0					10,0-29,9									≥30,0	
Leucocytose			<1,0									1,0-19,9			≥20,0												
Kaliémie										<3,0		3,0-4,9			≥5,0												
Natrémie								<125				125-144	≥145														
HCO <sub>3</sub> sérique						<15				15-19		≥20															
Bilirubine												<68				68-102,			>102								
Glasgow Coma Score	<6	6-8					9-10	11-13				14-15															
Affection chronique																					Cancer + Métastase	Hémopath maligne				SIDA	
Type d'admission												Chirurgie réglée					Médecine		Chirurgie urgente								
Totaux des colonnes																											

### Annexe 3

#### SCORE DE RIFLE

Score	Classe	Critère de DFG	Critère de DU
0	Fonction rénale normale		
1	Risk	Créatininémie x 1,5 ou ↓ DFG > 25%	< 0,5 mL/kg/h x 6h
2	Injury	Créatininémie x 2 ou ↓ DFG > 50%	< 0,5 mL/kg/h x 12h
3	Failure	Créatininémie x 3 ou ↓ DFG > 75% ou Créatininémie ≥ 4 mg/dL (si ↑ brutale ≥ 0,5 mg/dL)	< 0,3 mL/kg/h x 24h ou anurie x 12h
4	Loss	Perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
5	End stage kidney disease	Insuffisance rénale chronique terminale > 3 mois	

Un seul critère suffit, le critère menant à la classification la plus sévère étant pris en considération.

DFG = Débit de filtration glomérulaire

DU = Débit urinaire

## Annexe 4

### SCORE ISTH

Algorithme diagnostique pour la CIVD décompensée selon l'International Society of Thrombosis and Homeostasis

SCORE	0	1	2
PLAQUETTES	>100000	<100000	<50000
D-DIMERES PDF	0	+	++
T. QUICK	<3 sec	3 à 6 sec	>6 sec
FIBRINOGENE	>1g/l	<1g/l	

Critères biologiques du SCORE ISTH : 0 à 7

**>5 : CIVD DECOMPENSEE**

<5 : REPETITION BILAN

# **Bibliographie**

1. Gammill HS, Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Critical Care Medicine*. 2005;33(Supplement):372–384.
2. Lindheimer MD, Katz AI. Renal physiology and disease in pregnancy. Seldin DW, Giebisch G, eds *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2000. p. 2597–644.
3. Grünfeld JP, Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am. J. Kidney Dis*. 1987;9(4):359–62.
4. Stratta P, Canavese C, Dogliani M, Todros T, Gagliardi L, Vercellone A. Pregnancy-related acute renal failure. *Clin. Nephrol*. 1989;32(1):14–20.
5. Turney JH, Ellis CM, Parsons FM. Obstetric acute renal failure 1956-1987. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1989;96(6):679–87.
6. Fakhouri F, Vercel C, Fremeaux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7(12):2100–6.
7. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Pandey LK, Sharatchandra L, Arora P, et al. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail*. 2010;32(3):309–13.
8. Prakash J, Vohra R, Wani IA, Murthy AS, Srivastva PK, Tripathi K, et al. Decreasing incidence of renal cortical necrosis in patients with acute renal failure in developing countries: a single-centre experience of 22 years from Eastern India. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007; 22(4):1213–7.
9. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol*. 2011;24(5):554–63.
10. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1993;169(4):1000–6.
11. Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Ren Fail*. 2004;26(5):557–62.
12. Spargo BH, Lichtig C, Luger AM, Katz AI, Lindheimer MD. The renal lesion in preeclampsia, in *Hypertension in Pregnancy*. New York, John Wiley & Sons. 1976;129–37.
13. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Seminars in Nephrology*. 2004 ;24(6):588–95.
14. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57(7):951–6.
15. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut*. 1994;35(1):101–6.

16. Santana L, Hernández Medina E, O'Shanahan G, Sánchez-Palacios M. [Acute renal failure in acute fatty liver of pregnancy: apropos of a case]. *Nefrologia*. 2005;25(4):453–4.
17. Koroshi A, Babameto A. Acute renal failure during acute fatty liver of pregnancy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002;17(6):1110–2.
18. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;91:662–8.
19. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(2):360–7.
20. Soubra SH, Guntupalli KK. Critical illness in pregnancy: an overview. *Crit. Care Med*. 2005;33(10 Suppl):248–255.
21. Munnur U, Karnad DR, Bandi VDP, Lapsia V, Suresh MS, Ramshesh P, et al. Critically ill obstetric patients in an American and an Indian public hospital: comparison of case-mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1087–94.
22. Baskett TF. Epidemiology of obstetric critical care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(5):763–74.
23. Rios FG, Riso-Vázquez A, Alvarez J, Vinzio M, Falbo P, Rondinelli N, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the intensive care unit. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;119(2):136–40.
24. Fourrier F. Pathologie obstétricale en réanimation. Des généralités aux principes. *Réanimation*. 2007;16(5):366–72.
25. Baskett TF, O'Connell CM. Maternal critical care in obstetrics. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(3):218–21.
26. Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Salanave B, Ancel PY, Bréart G. Case-control study of risk factors for obstetric patients' admission to intensive care units. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 1997;74(2):173–7.
27. Cameron CA, Roberts CL, Olive EC, Ford JB, Fischer WE. Trends in postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Public Health*. 2006;30(2):151–6.
28. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG*. 2007;114(6):751–9.
29. [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28(3):275–81.
30. Silva GB, Monteiro FA, Mota RMS, Paiva JGA, Correia JW, Bezerra Filho JG, et al. Acute kidney injury requiring dialysis in obstetric patients: a series of 55 cases in Brazil. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;279(2):131–7.
31. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(1):14–22.

32. Machado S, Figueiredo N, Borges A, São José Pais M, Freitas L, Moura P, et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *Journal of Nephrology*. 2012;25(1):19–30.
33. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG*. 2008;115(1):109–12.
34. Alper AB, Yi Y, Webber LS, Pridjian G, Mumuney AA, Saade G, et al. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients. *Am J Perinatol*. 2007;24(10):569–74.
35. Côté A-M, Brown MA, Lam E, Von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;(336):1003–6.
36. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):135–44.
37. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;(3):4342–e4342.
38. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002;(1):159–67.
39. Boulanger H, Flamant M. [New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *Nephrol. Ther*. 2007;(7):437–48.
40. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(3):242–6.
41. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000;183(1):S1–S22.
42. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(5):481.e1–481.e7.
43. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(4):391–403.
44. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy.. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1982; 142:59-67.
45. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1990;162(2):311–6.
46. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 1991;18(2):165–79.
47. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Miles JF Jr, Blake PG, Magann EF, Roberts WE, et al. The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(12):1095–100.

48. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996;175(2):460–4.
49. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot J-P, Subtil D, Puech F. The HELLP syndrome: diagnosis and therapeutic burden. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34(2):94–100.
50. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2000;182(2):307–12.
51. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut.* 2008;57(7):951–6.
52. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(22):1723–31.
53. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2004;33(8, Supplément 1):9–16.
54. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, et al. Hémorragies du post-partum : recommandations du CNGOF pour la pratique clinique (décembre 2004). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2005;33(4):268–74.
55. Ducloy-Bouthors A-S, Provost-Hélou N, Pougeoise M, Tournoy A, Ducloy J-C, Sicot J, et al. Prise en charge d'une hémorragie du post-partum. *Réanimation.* 2007;16(5):373–9.
56. Boyer-Neumann C. Hémostase et grossesse. *EMC - Hématologie.* 2005;2(2):132–43.
57. Ducloy-Bouthors A-S. Hémostase et pré éclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2010;29(5):121–e134.
58. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation.* 2002;11(5):341–8.
59. Cameron CA, Roberts CL, Olive EC, Ford JB, Fischer WE. Trends in postpartum haemorrhage. *Aust N Z J Public Health.* 2006;30(2):151–6.
60. Drakeley A. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2002;186(2):253–6.
61. Gurrieri C, Garovic VD, Gullo A, Bojanić K, Sprung J, Narr BJ, et al. Kidney injury during pregnancy: associated comorbid conditions and outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;286(3):567–73.
62. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;168:1682–1690.
63. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005–32.
64. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2009;9(1):29.

65. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15(2):R117.
66. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23–32.
67. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD001886.
68. Jiménez JJ, Iribarren JL, Brouard M, Hernández D, Palmero S, Jiménez A, et al. Safety and Effectiveness of two treatment regimes with tranexamic acid to minimize inflammatory response in elective cardiopulmonary bypass patients: a randomized double-blind, dose-dependent, phase IV clinical trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;6(1):138.
69. Koo JR, Lee YK, Kim YS, Cho WY, Kim HK, Won NH. Acute renal cortical necrosis caused by an antifibrinolytic drug (tranexamic acid). *Nephrol. Dial. Transplant*. 1999;14(3):750–2.
70. Odabaş AR, Cetinkaya R, Selçuk Y, Kaya H, Coşkun U. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2001;16(1):189–90.
71. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;181(10):1128–55.
72. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):911–6.
73. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2157–68.
74. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(22):2247–56.
75. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566–72.
76. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg*. 2012;255(5):821–9.
77. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WPF, Van Sonderen L, De Vries JIP, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2005;112(10):1358–68.
78. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001805.

79. Hertig A, Liere P. New markers in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21–22):1591–5.
80. Masoura S, Kalogiannidis IA, Gitas G, Goutsioulis A, Koiou E, Athanasiadis A, et al. Biomarkers in pre-eclampsia: A novel approach to early detection of the disease. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;32(7):609–16.

**AUTEUR :** JONARD Marie

**Date de Soutenance :** Lundi 1<sup>er</sup> juillet 2013

**Titre de la Thèse :** Insuffisance rénale aigüe du post partum pathologique: épidémiologie, facteurs de risque et évolution. Analyse rétrospective sur 5 ans dans 3 services de réanimation.

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement :** *DES d'Anesthésie-Réanimation*

**Mots-clés :** Insuffisance rénale aigüe, Dysgravidie, HELLP syndrome, Hémorragie du post partum, Facteurs de risque.

**Résumé :**

**Objectif:** L'insuffisance rénale aigüe (IRA) de la grossesse est une complication devenue rare mais l'observation récente d'une fréquence et d'une gravité plus élevée d'IRA dans notre région nous a alertée. Les dysgravidies à l'origine de l'IRA sont connues mais d'autres éléments étiopathogéniques sont à rechercher.

**Matériels et Méthodes:** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique concernant la population des patientes hospitalisées en réanimation pour post partum pathologique. Cette étude était conduite dans 3 services de réanimation: Lille, Lens et Valenciennes de 2008 à 2012. L'IRA était définie par une créatininémie  $\geq 10$ mg/l. Les variables analysées étaient le terrain, les dysgravidies, les complications de l'accouchement et les thérapeutiques administrées au moment de l'accouchement jusqu'à stabilisation de la patiente en réanimation.

**Résultats:** 68 (37,36%) des 182 patientes admises en réanimation présentaient une IRA dont 19 (27,94%) dialysées en aigüe. 8 (11,76%) patientes restent Insuffisantes Rénales Chroniques. Les facteurs associés à la survenue d'une IRA ( $p < 0,05$ ) en analyse univariée étaient: le HELLP syndrome, surtout lorsqu'il est associé à l'hémorragie du post partum (HPP) et la Stéatose Hépatique Aigüe Gravidique (SHAG). Les troubles sévères de la coagulation caractérisés par un score ISTH  $> 3$  sont associés à la survenue d'une IRA avec un effet synergique de l'hémolyse. Parmi les traitements, on retrouvait l'Acide Tranéxamique surtout lorsque la dose administrée était  $> 2$ g, la Sérum Albumine Concentrée (SAC), un volume de cristalloïdes  $> 3000$ ml, les diurétiques et les anti-hypertenseurs. Dans l'analyse multivariée, un risque indépendant de développer une IRA était mis en évidence chez les patientes prises en charge en réanimation à Lille ( $p = 0,0003$ ; OR [IC 95%] = 12[3,2-50,17]). Il était également retrouvé la SAC ( $p = 0,0001$ ; 9,31[2,94-29,44]), l'Acide Tranéxamique ( $p = 0,0003$ ; 5,08[2,09-12,34]) et le HELLP syndrome ( $p = 0,08$ ; 1,96[0,91-4,20]). Chez les patientes admises pour HPP, l'hystérectomie d'hémostase apparaissait comme un facteur protecteur ( $p = 0,09$ ; 0,73[0,2-2,62]).

**Conclusion:** Cette étude a permis de faire un point sur l'IRA compliquant l'HPP, la PE avec le HELLP syndrome et le SHAG dans leurs formes les plus graves. Il existe des pistes: le HELLP syndrome avec HPP, l'hémolyse et les troubles sévères de la coagulation, la SAC, l'Acide Tranéxamique et l'absence de traitement radical par hystérectomie d'hémostase. Des études prospectives sont nécessaires pour améliorer le pronostic rénal de ces patientes.

**Composition du Jury :**

Président :	Monsieur le Professeur François FOURRIER
Assesseurs :	Madame le Professeur Mercé JOURDAIN Monsieur le Professeur Marc HAZZAN Monsieur le Professeur Damien SUBTIL Monsieur le Docteur François PROVOT
Directeur de Thèse :	Madame le Docteur Anne-Sophie DUCLOY