



UNIVERSITÉ DE LILLE (arial 12)

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Lien entre fibrinolyse et fibrinogénolyse dans l'hémorragie sévère du post-partum, une étude rétrospective**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2018 à 16 heures  
au Pôle Recherche  
**Par Tristan Garin-Bastuji**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Gille LEBUFFE**

**Madame le Professeur Florence RICHARD**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Sophie DUCLOY-BOUTHORS**

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Table des matières

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des tableaux et figures.....</b>	<b>5</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>6</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>8</b>
1. Hémorragie du post-partum .....	8
1.1. Définition .....	8
1.2. Épidémiologie.....	8
1.3. Une morbi-mortalité évitable .....	9
2. Coagulopathie du per-partum.....	10
3. Thromboélastométrie rotative : ROTEM.....	10
4. Diagnostic de la fibrinolyse induite du post-partum.....	11
5. Objectif de l'étude.....	14
5.1. Objectif principal.....	14
5.2. Objectifs secondaires .....	14
<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>15</b>
1. Population .....	15
2. Données recueillies .....	15
3. Critère de jugement principal .....	17
3.1. Critères secondaires .....	17
4. Analyse.....	17
4.1. Données démographiques et de réanimation .....	17
4.2. Analyse principale .....	18
4.3. Analyses secondaires .....	18
<b>RESULTATS .....</b>	<b>20</b>
1. Description de la population et comparaison des deux groupes.....	20
2. Analyse principale .....	23
3. Analyses secondaires .....	24
3.1. Hémorragie et fibrinolyse/fibrinogénolyse .....	24
3.2. Relation DDi initiaux et traitements entrepris .....	24
3.3. Relation fibrinogène initial et traitements entrepris .....	26
3.4. Relation FIBTEM A5 et traitements entrepris.....	28
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>30</b>
1. Points faibles.....	31
2. Points forts et intérêt .....	32
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>33</b>

<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>37</b>
Annexe 1 : Étiologies et facteurs de risque d'HPP .....	37
1. Étiologies.....	37
2. Facteurs de risque.....	37
Annexe 2 : Prise en charge de l'HPP : recommandations nationales.....	38
1. Prévention .....	38
2. Traitement .....	38
2.1. Prise en charge initiale .....	38
2.2. HPP persistante ou sévère d'emblée .....	39
Annexe 3 : Protocole HPP CHU Lille .....	41
Annexe 4 : Protocole transfusionnel HPP CHU Lille.....	43
Annexe 5 : Hémostase.....	44
1. Coagulation normale .....	44
1.1. Hémostase primaire .....	44
1.2. Coagulation plasmatique.....	44
1.3. Rétrocontrôle du processus de coagulation .....	45
1.3.1. Système anticoagulant naturel .....	45
1.3.2. Fibrinolyse .....	45
2. Particularités de la coagulation chez la femme enceinte .....	46
2.1. Plaquettes .....	46
2.2. Facteurs de la coagulation .....	46
2.3. Système anticoagulant naturel .....	46
2.4. Fibrinolyse .....	47

## Liste des abréviations

HPP : hémorragie du post-partum

ROTEM : Thromboélastométrie rotative

TC : Temps de coagulation

CFT : Temps de formation du caillot

A5, A10 : Amplitude du caillot à 5 et 10 minutes

MCF : Fermeté maximale du caillot

ML : Lyse maximale

DDi : D-Dimères

PAP : complexes plasmine-antiplasmine

TLE : Temps de lyse des euglobulines

tPA : Activateur tissulaire du plasminogène

TP : Temps de prothrombine

Groupe C : Groupe Coagulopathe

Groupe NC : Groupe Non-Coagulopathe

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

SA : Semaines d'aménorrhée

AT : Acide tranexamique

PSL : Produits sanguins labiles

CGUA : Culots globulaires

PFC : Plasmas frais congelés

CPA : Culots plaquettaires d'aphérèse

IMC : Indice de masse corporelle

Hb : Hémoglobine

HRP : Hématome rétroplacentaire

## Liste des tableaux et figures

**Figure 1** : Principes du ROTEM et paramètres étudiés

**Figure 2** : Exemples de FIBTEM dans le cadre d'une HPP

**Tableau 1** : Caractéristiques initiales de la population

**Tableau 2** : Description du saignement total, des traitements reçus et des gestes réalisés et comparaison entre les patientes avec, et sans coagulopathie

**Tableau 3** : Corrélation entre les paramètres de fibrinolyse et ceux de fibrinogénolyse sur l'ensemble de la population et selon les groupes

**Tableau 4** : Corrélations entre le volume de l'hémorragie, les paramètres de fibrinolyse (Ddimères et facteur V) et de fibrinogénolyse (Fibrinogène et FIBTEM A5) sur l'ensemble de la population et selon les groupes

**Tableau 5** : Relation entre les taux initiaux de DDi et les traitements reçus dans la population totale puis dans chaque groupe

**Tableau 6** : Relation entre les taux initiaux de fibrinogène et les traitements reçus dans la population totale puis dans chaque groupe

**Tableau 7** : Relation entre amplitude initiale du FIBTEM A5 et les traitements reçus dans la population totale puis dans chaque groupe

## Résumé

**Introduction :** L'hémorragie du postpartum (HPP), définie par un saignement >1000 mL est une cause prédominante de morbi-mortalité maternelle en majeure partie évitable. La sévérité de l'HPP est favorisée par la coagulopathie du per-partum liée à un excès de génération de thrombine et de plasmine qui se traduit par une fibrinogénolyse et une fibrinolyse. L'hypofibrinogénémie, pouvant être estimée par thromboélastométrie (ROTEM, FIBTEM A5), est le point central de cette coagulopathie. La fibrinolyse, dont l'évaluation classique est longue dans ce contexte (D-Dimères, DDi) pourrait être évaluée par le FIBTEM A5 et ainsi guider un traitement anti-fibrinolytique. L'objectif principal de cette étude était de montrer la corrélation initiale entre fibrinolyse (DDi) et fibrinogénolyse (Fibrinogène, FIBTEM A5) dans l'HPP sévère.

**Matériels et méthodes :** Cette étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, concernait les patientes avec HPP sévère accouchant au CHU de Lille et bénéficiant avant tout traitement pro-coagulant, d'un bilan ROTEM et d'un dosage des DDi et du fibrinogène. Dans cette population, un groupe coagulopathe (C) (FIBTEM A5  $\leq$  15 mm) et un groupe non coagulopathe (NC) (FIBTEM A5 > 15 mm) ont été identifiés. Le critère principal de jugement était la corrélation négative entre le taux de DDi et le taux de fibrinogène et l'amplitude du FIBTEM A5.

**Résultats :** 68 patientes ont été incluses dans l'étude, dont 34 dans le groupe C et 34 dans le groupe NC. L'âge médian était de 32,3 ans et l'âge gestationnel médian était de 39 semaines d'aménorrhée. Le volume initial médian de l'hémorragie était de 1400 mL [1200-1400] et le volume total de 1800 mL [1425-2290]. Une césarienne était réalisée chez 63,2% des femmes. La principale étiologie du saignement était l'atonie utérine (47,1%). Sur l'ensemble de la population, les DDi étaient significativement ( $P < 0,01$ ) corrélés au fibrinogène ( $Rho = -0,43$ ) et au FIBTEM A5 ( $Rho = -0,45$ ). Ces résultats étaient vérifiés dans le groupe C mais pas dans le groupe NC.

**Conclusion** : À la phase initiale des hémorragies sévères du post-partum chez les patientes présentant une coagulopathie, la fibrinogénolyse et la fibrinolyse semblent être liées

Une fibrinogénolyse et donc une fibrinolyse diagnostiquées rapidement grâce au FIBTEM A5 pourraient être utile pour initier un traitement par acide tranexamique.



## **Introduction**

L'hémorragie du post-partum (HPP) est une complication fréquente de l'accouchement impliquant une prise en charge multidisciplinaire (sages-femmes, obstétriciens et anesthésistes-réanimateurs) en maternité.

L'HPP est une cause prédominante de mortalité et de morbidité maternelle dans les pays à bas niveau de ressources, mais aussi dans des pays comme la France.

La prise en charge de l'HPP est actuellement bien codifiée ; elle nécessite le déploiement de moyens obstétricaux et de réanimation impliquant une correction rapide et adaptée des troubles de l'hémostase.

### **1. Hémorragie du post-partum**

#### **1.1. Définition**

L'HPP, appelée parfois hémorragie de la délivrance, est définie par une perte sanguine provenant du tractus génital supérieure à 500 mL dans les suites de la naissance, quel que soit le mode d'accouchement. Elle est considérée sévère dès lors que le saignement dépasse 1000 mL (1).

#### **1.2. Épidémiologie**

La prévalence de l'HPP en France est classiquement estimée entre 5 et 10% des accouchements. Des études prospectives françaises ont recensé un taux d'HPP toute sévérité confondue de 3,3 à 6,2%, et d'HPP sévère de 1 à 1,7% (2,3) .

Selon le dernier rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles, l'HPP serait responsable de 11,3% des décès maternels entre 2010 et 2012 ; elle reste à ce jour la première cause de mortalité maternelle en France. La part de l'HPP dans la

mortalité maternelle a cependant diminué au cours de ces dernières années (15,4% entre 2007 et 2009) (4).

L'HPP est responsable d'une importante morbidité. Elle est la première indication obstétricale d'admission en réanimation (5). Le choc hémorragique peut se compliquer d'insuffisances d'organes pouvant persister dans les suites de cet épisode. Les traitements plus ou moins invasifs entrepris peuvent également être à l'origine de complications iatrogènes non négligeables et la fertilité ultérieure de la femme peut être compromise par les traitements chirurgicaux (sutures utérine, hystérectomie). Les médicaments nécessaires au maintien de l'hémostase peuvent favoriser les événements thromboemboliques veineux ou artériels. Enfin, les produits sanguins labiles impliquent des risques d'allo-immunisation, d'hémolyse, de complications respiratoires ou d'infections.

### **1.3. Une morbi-mortalité évitable**

La mortalité maternelle en lien avec un choc hémorragique est toujours considérée comme un marqueur spécifique de la qualité du système de soins en obstétrique.

Même si le rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles de 2012 note des progrès substantiels, l'évitabilité des décès reste importante. Parmi les 23 décès liés à une hémorragie obstétricale, 12 ont été estimés «évitables» et 11 «peut-être évitables» dans ce rapport (4).

L'évitabilité des décès était liée à des diagnostics non faits ou retardés dans 11 cas et à des traitements inadaptés dans 18 cas (6). Dans 14 cas, les soins anesthésiques ont été jugés «non optimaux» en raison d'une évaluation insuffisante des pertes, d'une surveillance post-partum insuffisante ou inadaptée, ou encore d'une transfusion retardée ou inadaptée. Dans 17 cas, les soins obstétricaux ont été jugés non optimaux

en raison d'un retard au diagnostic ou au traitement, de plaies chirurgicales ou d'une absence de délivrance dirigée.

## **2. Coagulopathie du per-partum**

La coagulopathie du per-partum est associée à la sévérité de l'HPP et à la morbidité maternelle. Elle est probablement liée à un excès de génération de thrombine et de plasmine. Ceci se traduit par une fibrinogénolyse et une fibrinolyse.

L'hypofibrinogénémié a été largement décrite comme le point central de la coagulopathie associée à l'HPP. La baisse précoce du fibrinogène majore le risque d'HPP sévère avec un odd ratio à 1,9 pour un taux de fibrinogène compris entre 2 et 3 et un odd ratio à 12 pour un taux de fibrinogène inférieur à 2 g/L (7). Ce taux aurait une valeur prédictive positive de 100% pour l'HPP sévère (8). Cette baisse du taux de fibrinogène serait significative dès le début de l'HPP, maximale à la deuxième heure de l'hémorragie et plus importante à tout temps chez les patientes dont l'HPP devient sévère (9).

Cependant la fibrinolyse contribue au saignement en favorisant l'instabilité du caillot et sa destruction. Le profil fibrinolytique a été identifié comme un facteur prédictif de mortalité chez les patients traumatisés (10,11). La fibrinolyse induite par l'HPP a été décrite comme précoce et intense (9,12).

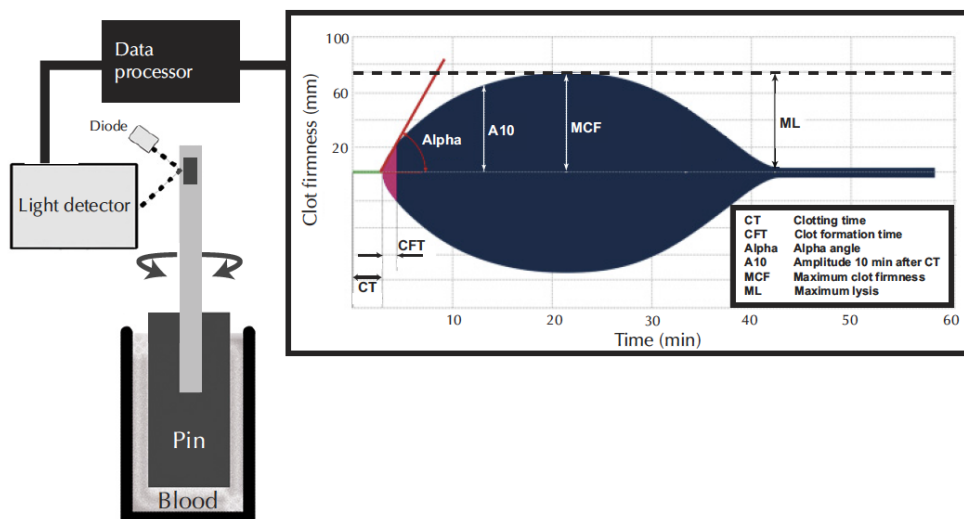
## **3. Thromboélastométrie rotative : ROTEM**

La thromboélastométrie (ROTEM) est dérivée de la thromboélastographie décrite par Hartert en 1948, une méthode permettant une étude globale de l'hémostase du patient à partir d'un seul prélèvement (13). Elle mesure les propriétés viscoélastiques d'un caillot en formation après activation in vitro de l'hémostase.

Le ROTEM permet l'analyse de l'agrégation plaquettaire, l'activation de la coagulation (voies extrinsèque et intrinsèque), la fibrinof formation et la fibrinolyse. Pour cela le

ROTEM bénéficie de différents modes d'analyse. L'EXTEM par ajout au sang total de Facteur Tissulaire permet d'étudier la voie extrinsèque (équivalente au TP), l'INTEM par ajout d'acide ellagique permet d'étudier la voie intrinsèque (équivalent au temps de céphaline activée), le FIBTEM par ajout d'inhibiteur plaquettaire permet d'évaluer la fibrinofomation et l'APTEM par ajout d'apropitine permet d'évaluer la fibrinolyse. Dans ces différents modes d'analyse les paramètres étudiés sont le temps de coagulation (TC), le temps de formation du caillot (CFT), l'angle alpha, l'amplitude à 5 minutes (A5) et 10 minutes (A10), la fermeté maximale du caillot (MCF) et la lyse maximale (ML).

**Figure 1** : Principes du ROTEM et paramètres étudiés, Tanaka *et al.* (2012) (14)



Dans le cadre de la coagulopathie du per-partum, les paramètres qui pourraient permettre l'analyse de la fibrinolyse et de la fibrinogénolyse sont respectivement le FIBTEM et l'APTEM (*cf infra*).

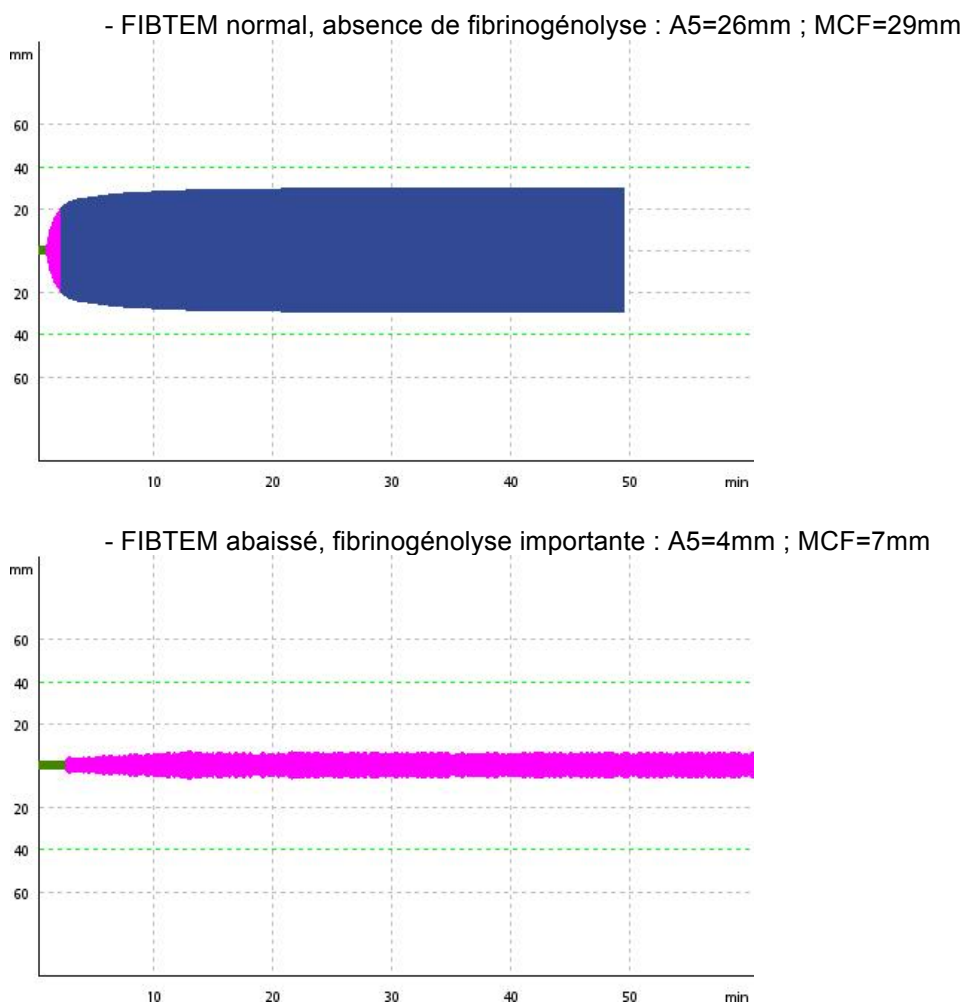
#### 4. Diagnostic de la fibrinolyse induite du post-partum

La fibrinolyse et la coagulopathie peuvent être diagnostiquées cliniquement par le caractère incoagulable du saignement et un volume important malgré un traitement chirurgical. Un temps de coagulation (TC) supérieur à 7 minutes dans un tube sec

pourrait aider à sélectionner les patientes incapables de former ou maintenir le caillot (Ducloy-Bouthors, non publié).

Le diagnostic par ROTEM de la coagulopathie secondaire à l'HPP peut être effectué par l'analyse de l'amplitude FIBTEM à 5 minutes (Figure 2). À partir de 357 patientes saignant, Collins *et al.* ont échelonné l'intensité de la coagulopathie comme suit : FIBTEM A5 >16mm : pas de coagulopathie, entre 12 et 16mm : coagulopathie modérée , <12mm : coagulopathie sévère (15).

**Figure 2** : exemples de FIBTEM dans le cadre d'une HPP



Il existe cependant des limites au diagnostic de l'activité fibrinolytique par le ROTEM. Dans le cas d'une hypofibrinogénémie impliquant l'absence de formation de polymères de fibrine, la fibrinolyse ne peut être observée. De plus la sensibilité du ROTEM par

analyse comparée de l'APTEM et de l'EXTEM pour la fibrinolyse occulte ou modérée est imparfaite (16).

Le diagnostic en laboratoire de la fibrinolyse repose sur les D-Dimères (DDi) et les complexes plasmine-antiplasmine (PAP). Le dosage des PAP n'est pas effectué en pratique courante, il nécessite une procédure longue et complexe (technique immuno-enzymatique nécessitant l'utilisation d'un anticorps monoclonal spécifique) (17).

Ainsi, la seule mesure de la fibrinolyse disponible en pratique courante est le dosage des DDi. Leur élévation au cours de l'HPP est précoce (20), mais les délais d'attente des résultats sont peu adaptés à la prise en charge en urgence d'un saignement important. De plus, leur élévation reflète avant tout la lyse des caillots, que celle-ci soit liée à une hyper-fibrinolyse ou à une majoration de leur production.

Le taux de facteur V et son évolution au cours du saignement, pourraient également être informatifs quant à la fibrinolyse du fait de la destruction spécifique du facteur V par la plasmine générée en excès lors de la fibrinolyse.

Le temps de lyse des euglobulines (TLE) est un test robuste et global de la fibrinolyse. Il permet d'évaluer l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) en mesurant le taux de lyse après précipitation isoélectrique des euglobulines plasmatiques (facteurs de coagulation, plasminogène, fibrinogène et tPA). L'inconvénient principal de ce test est son délai de réalisation incompatible avec une prise en charge en urgence ; il faut en effet un TLE supérieur à 90 minutes pour exclure une fibrinolyse.

L'analyse du FIBTEM est un substitut valide au dosage du fibrinogène. Ce test ne mesure pas le même paramètre hémostatique que le dosage du fibrinogène par la technique de Clauss mais il est corrélé au taux de fibrinogène au cours de l'HPP et fournit une indication similaire sur les compétences hémostatiques et le devenir de la patiente (18–20). Ce test est disponible au lit du patient et des résultats pertinents sont

disponibles en 5 minutes (FIBTEM A5). Cette rapidité est gage de réactivité pour le clinicien dans le traitement de la coagulopathie.

Dans l'hypothèse où fibrinolyse et fibrinogénolyse seraient parallèles dans l'hémorragie du post-partum (l'estimation de la fibrinolyse par le biais du ROTEM, test APTEM, étant imparfaite) une estimation de celle-ci par l'analyse du FIBTEM A5 pourrait permettre la mise en route rapide d'un traitement anti-fibrinolytique.

## **5. Objectif de l'étude**

### **5.1. Objectif principal**

Le but de cette étude était de montrer la corrélation entre fibrinolyse et fibrinogénolyse à la phase initiale de l'HPP chez des patientes hémorragiques sévères pour améliorer le diagnostic délocalisé de la fibrinolyse et indiquer son traitement par acide tranexamique.

### **5.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'analyser le lien entre les différents paramètres de fibrinolyse et fibrinogénolyse (DDi, fibrinogène, FIBTEM A5), d'une part, et le volume de saignement et la prise en charge des patientes au cours de l'épisode, d'autre part. Les prises en charge considérées concernaient les prescriptions de traitements pro-coagulants, de transfusion de produits sanguins labiles et la réalisation de gestes invasifs, chirurgicaux ou non (radio-embolisation, ballon de tamponnement intra-utérin, capitonnage utérin, ligatures étagées et hystérectomie).

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée chez les femmes hospitalisées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2016 à la maternité Jeanne de Flandre du Centre Hospitalier Universitaire de Lille et présentant une hémorragie du post-partum sévère (> 1000 mL).

### 1. Population

Nous avons sélectionné, sur cette période, toutes les patientes qui avaient bénéficié d'un ROTEM (indiqué sur la présence d'un TC>7 minutes ou d'un saignement cliniquement incoagulable) et d'un bilan de coagulation (comprenant temps de prothrombine (TP), dosage des DDi, du fibrinogène et du facteur V), dans le même temps et avant initiation de tout traitement pro-coagulant ou invasif.

Dans cette population, nous avons identifié deux groupes : un groupe coagulopathe (groupe C : FIBTEM A5  $\leq$ 15 mm) et un groupe non coagulopathe (groupe NC : FIBTEM A5 >15 mm).

Le programme d'amélioration des pratiques médicales conduit à l'hôpital Jeanne de Flandre depuis 2004 bénéficie d'une autorisation permanente de la CNIL.

### 2. Données recueillies

Les données ont été recueillies rétrospectivement durant l'année 2018. Elles concernaient des caractéristiques générales (âge et indice de masse corporelle), le taux d'hémoglobine et de prothrombine (TP) recueillis au troisième trimestre de la grossesse, l'âge gestationnel (semaines d'aménorrhée, SA), le mode de délivrance (voie basse ou césarienne), le délai entre la délivrance et la réalisation du bilan de coagulopathie, le volume hémorragique initial et total, l'étiologie de l'hémorragie, ainsi que les résultats du bilan de coagulopathie tel que décrit ci-dessus (**Tableau 1**).



L'activité fibrinolytique a été estimée à partir du taux des DDi et du facteur V, la fibrinogénolyse a été estimée à partir du taux de fibrinogène et du FIBTEM A5. L'ensemble des traitements entrepris pour juguler l'hémorragie (type et doses totales) ont également été recueillis, dont les gestes invasifs entrepris (ballon de tamponnement intra-utérin, ligature des artères utérines, capitonnage utérin, embolisation et hystérectomie) ainsi que le saignement total (**Tableau 2**).

Les femmes dont le FIBTEM A5 initial était inférieur à 16 mm ont été considérées comme présentant une coagulopathie en accord avec les résultats de Collins *et al.* (18). Les patientes incluses étaient sélectionnées à partir de la Megane Medical Database monitorant les HPP sévères chaque année, tant sur le volume de saignement que l'utilisation d'utérotoniques et de procédures invasives. Le volume de saignement est une information disponible systématiquement car il est mesuré strictement pour chaque patiente accouchant à la maternité Jeanne de Flandre depuis la mise en place du programme d'amélioration des pratiques médicales.

Les caractéristiques générales des patientes étaient recueillies sur la fiche de consultation d'anesthésie (logiciel DIANE).

L'âge gestationnel lors de l'accouchement, le mode et l'heure de délivrance, l'étiologie de l'hémorragie, le volume de saignement ainsi que les différents traitements entrepris étaient recueillis depuis le dossier médical informatisé (logiciel SILLAGE) et la feuille de suivi de l'anesthésie (logiciel DIANE).

Les résultats des bilans d'hémostase réalisés au Centre de Biologie du CHU de Lille ainsi que l'heure des prélèvements étaient recueillis depuis le logiciel CIRUS.

Les données ROTEM étaient issues de la Rotem Excel Database extraite de l'appareil.

### **3. Critère de jugement principal**

Les paramètres de l'activité fibrinolytique (DDi et facteur V) et de la fibrinogénolyse (Fibrinogène et FIBTEM A5) ont été considérés pour l'analyse principale. Notre hypothèse principale était l'existence d'une corrélation négative entre DDi et FIBTEM A5 ainsi qu'entre DDi et fibrinogène dans chaque sous-population.

#### **3.1. Critères secondaires**

Nos critères secondaires étaient :

- La corrélation entre les paramètres de fibrinolyse (DDi, facteur V) et le saignement total,
- La corrélation entre les paramètres de fibrinogénolyse (FIBTEM A5 et fibrinogène) et le saignement total,
- la corrélation entre DDi, fibrinogène, FIBTEM A5 et les différents traitements reçus.

### **4. Analyse**

#### **4.1. Données démographiques et de réanimation**

Il n'a pas été réalisé de calcul de puissance *a priori* pour cette étude pilote.

Les caractéristiques de l'ensemble de la population ont été décrites. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [25-75<sup>èmes</sup> percentiles, ou valeurs extrêmes] en raison de l'absence de normalité de leur distribution, les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages (%).

Les caractéristiques initiales des patientes ont été comparées entre les groupes C et NC avec le test non paramétrique de Man-Whitney pour les variables quantitatives, le test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

L'analyse des doses de traitements reçus a été restreinte à la population de femmes ayant reçu le traitement.

#### **4.2. Analyse principale**

La corrélation entre l'activité fibrinolytique (DDi et facteur V) et la fibrinogénolyse (fibrinogène et FIBTEM A5) a été analysée par le coefficient de corrélation des rangs de Spearman (Rho).

Cette analyse a été réalisée sur l'ensemble de la population, et dans chaque groupe séparément (C ou NC) afin de vérifier si la relation était similaire dans les deux groupes.

#### **4.3. Analyses secondaires**

Les mêmes analyses ont été réalisées pour estimer les corrélations entre le volume de l'hémorragie, d'une part, et les paramètres de fibrinolyse et fibrinogénolyse, d'autre part.

Enfin, l'existence d'une relation entre les taux initiaux de DDi, de fibrinogène et le FIBTEM A5, d'une part, et les différents traitements reçus, d'autre part, a été analysée. Les taux initiaux de ces paramètres de la coagulation ont été comparés, sur l'ensemble de la population, entre les patientes ayant reçu le traitement considéré et celles ne l'ayant pas reçu, par le test de Mann-Whitney, puis une régression par quantiles a été réalisée afin d'ajuster l'analyse sur l'existence ou non d'une coagulopathie. La dose totale de traitement reçu a également été corrélée (Rho) aux paramètres de la coagulation ; des modèles de régression multiple ont été réalisés pour ajuster sur le groupe. Ces analyses ont ensuite été réalisées dans chacun des deux groupes de patientes.

Tous les tests étaient bilatéraux ; les valeurs de  $P \leq 0,05$  ont été considérées significatives. Les valeurs  $< 0,10$  ont été considérées comme des tendances. Il n'a pas été fait de correction pour analyses multiples.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA version 15.0 (StataCorp, College Station, TX).

# RESULTATS

## 1. Description de la population et comparaison des deux groupes

Durant la période d'inclusion, plus de 27000 patientes ont accouché à la maternité du CHU de Lille, dont 1038 ayant souffert d'une HPP sévère.

Soixante-huit femmes ont été incluses dans l'étude (6% des HPP sévères), la moitié d'entre elles avait une coagulopathie (FIBTEM A5  $\leq$ 15 mm). Les principales caractéristiques de la population figurent dans le **Tableau 1**, l'âge médian était de 32,3 ans avec des extrêmes de 17,5 à 45,9 ans ; l'âge gestationnel médian était de 39 semaines d'aménorrhée (extrêmes, 27 à 43 semaines). Le délai médian entre la délivrance et le prélèvement destiné au bilan de la coagulopathie était de 55 minutes avec des extrêmes de 6 minutes à 15h30. Le volume initial médian de l'hémorragie était de 1400 mL [1200-1400 mL] et le volume total de 1800 mL [1425-2290]. Une césarienne avait été réalisée chez 63,2% des femmes. Les principales étiologies du saignement étaient l'existence d'une atonie utérine observée chez 47,1% des femmes et une anomalie d'insertion placentaire (16,2%).

La majorité de femmes ont reçu du fibrinogène (85,3%, dose médiane 4.5 g), de l'acide tranexamique (AT) (58,8%, dose médiane 1.6 g) et/ou du calcium (50%) (**Tableau 2**). Près de la moitié de la population a reçu des produits sanguins labiles (48,5%), les plus fréquents étant les culots globulaires (45,6% des femmes). Un geste invasif a été réalisé chez 38,2% de la population, les gestes les plus fréquents étant la ligature des artères utérines (19,1%), le tamponnement intra-utérin (17,7%) et l'hystérectomie (8.8%).

**Tableau 1** : Caractéristiques initiales de la population

	Total (n=68)	Groupe C (n=34)	Groupe NC (n=34)	P
Age	32,3 [27,2-36,2]	33,7 [28,7-36,8]	31,1 [25,5-35,5]	0,09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 [21-30]	25 [20,5-29,5]	26 [21-32]	0,49
Hb au T3, g/dL	11,35 [10,5-12,1]	11,8 [11,1-12,7]	11 [10,3-11,7]	0,12
TP au T3, %	100 [100-100]	100 [100-100]	100 [100-100]	0,63
Age gestationnel (SA)	39 (37-40)	38,5 (37-40)	39 (37-40)	0,15
<b>Délivrance</b>				
- Voie basse	25 (36,8)	8 (23,5)	17 (50,0)	0,04
- Césarienne	43 (63,2)	26 (76,5)	17 (50,0)	
Délai délivrance-bilan, minutes	55,5 [38-99]	78,5 [40-110]	45 [35-81]	0,14
Saignement initial, mL	1400 [1200-1800]	1400 [1300-1800]	1300 [1150-1600]	0,09
Saignement total, mL	1800 [1425-2290]	1850 [1600-2700]	1595 [1400-2050]	0,44
<b>Étiologie</b>				
- Aucune	21 (30,9)	10 (29,4)	11 (32,4)	0,79
- Atonie utérine	32 (47,1)	15 (44,1)	17 (50,0)	
- Insertion placentaire	11 (16,2)	5 (14,7)	6 (17,6)	
- Lésions génitales	5 (7,4)	1 (2,9)	4 (11,8)	
- Pré-éclampsie	3 (4,4)	2 (5,9)	1 (2,9)	
- HELLP syndrome	2 (2,9)	2 (5,9)	0	
- HRP	1 (1,5)	1 (2,9)	0	
Hb, g/dL	9 [7,95-10,15]	8,9 [7,6-10,2]	9,25 [8,2-10,1]	0,45
TP, %	99 [84-100]	91 [71-100]	100 [94-100]	0,01
DDi, mg/L	7,35 [4-16,45]	10 [4,3-60]	6,8 [4-9,4]	0,087
Facteur V, %	83,5 [55-101,5]	64,5 [41-85]	99,5 [79-111]	0,001
Fibrinogène, g/L	3 [2,5-3,9]	2,55 [1,4-2,9]	3,8 [3,1-4,6]	<0,0001
Fibtem A5, mm	15 [9-18,5]	9 [6-12]	18,5 [17-23]	<0,0001
Fibtem MCF, mm	17,5 [11-24]	11,5 [7-15]	24 [21-28]	<0,0001

**Légende** : Groupe C (coagulopathes), Groupe NC (non-coagulopathes), IMC (indice de masse corporelle), Hb (hémoglobine), T3 (3<sup>e</sup> trimestre), TP (temps de prothrombine), SA (semaines d'aménorrhée), mL (millilitres), HRP (hématome rétro-placentaire), DDi (D-Dimères).

Paramètres qualitatifs présentés en nombre et pourcentage, paramètres quantitatifs non gaussiens en médiane, 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartile.

Les femmes classées dans le groupe coagulopathie étaient légèrement plus âgées (médianes 33,7 *versus* 31,1 ans), sans que la différence ne soit significative (P=0,09) ; le taux de césarienne était significativement plus élevé dans ce groupe (76,5% *versus* 50%, P =0,04). Les femmes classées dans le groupe coagulopathie avaient tendance à

avoir une hémorragie plus importante, tant sur le volume initial que sur le volume total, que les femmes indemnes de coagulopathie (P= 0,09 et 0,06 ; respectivement). Le TP, le facteur V, le taux de fibrinogène, le FBTEM A5 et MCF étaient significativement plus bas dans le groupe des femmes ayant une coagulopathie initiale. Les DDi étaient plus élevés chez les femmes ayant une coagulopathie. Toutefois la différence n'était pas significative (P=0.087).

Les femmes du groupe coagulopathie ont plus souvent reçu du fibrinogène (P<0,001) et du calcium (P=0,04) que les femmes de l'autre groupe. Les doses de fibrinogène reçues ne différaient pas entre les groupes. Aucune différence entre les autres traitements n'a été observée.

**Tableau 2** : Description du saignement total, des traitements reçus et des gestes réalisés et comparaison entre les patientes avec, et sans coagulopathie.

	<b>Total (n=68)</b>	<b>Groupe C (n=34)</b>	<b>Groupe NC (n=34)</b>	<b>P</b>
<b>Fibrinogène</b>	44 (64,7)	29 (85,3)	15 (44,1)	<b>&lt; 0,001</b>
- Dose (g)	4,5 [1-10,5]	4,5 [1-10,5]	3 [3-7,5]	0,89
<b>Exacyl</b>	36 (52,9)	20 (58,8)	16 (47,1)	0,33
- Dose (g)	1,5 [0,5-13,3]	1,6 [0,5-13,3]	1 [1-5]	0,54
<b>Calcium</b>	25 (36,8)	17 (50,0)	8 (23,5)	<b>0,04</b>
<b>Produits sanguins labiles</b>	33 (48,5)	17 (50)	16 (47,1)	1
- Culots globulaires	31 (45,6)	16 (47,1)	15 (44,1)	1
- Nombre	2 [1-10]	2 [2-8]	2 [1-10]	0,74
- Culots plaquettaires	3 (4,4)	2 (5,9)	1 (2,9)	1
- Plasma Frais Congelé	11 (16,2)	6 (17,6)	5 (14,7)	1
- Nombre	3 [2-6]	3 [2-4]	3 [2-6]	1
<b>Novoseven</b>	2 (2,9)	2 (5,9)	0	0,49
<b>Geste invasif</b>	26 (38,2)	15 (44,1)	11 (32,4)	0,45
- Ballon tamponnement intra-utérin	12 (17,7)	7 (20,5)	5 (14,7)	0,75
- Ligature artères utérines	13 (19,1)	7 (20,6)	6 (17,6)	1
- Capitonnage utérin	2 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	1
- Embolisation	1 (1,5)	1 (2,9)	0	1
- Hystérectomie	6 (8,8)	3 (8,8)	3 (8,8)	1

**Légende** : Groupe C (coagulopathes), groupe NC (non-coagulopathes)

Paramètres qualitatifs présentés en nombre et pourcentage, paramètres quantitatifs non gaussiens en médiane et valeurs extrêmes. Les doses sont analysées parmi les patientes ayant effectivement reçu le traitement.

P : degré de signification du Chi2, du test exact de Fisher ou du test non paramétrique de Man-Whitney

## 2. Analyse principale

Sur l'ensemble de la population, les paramètres de l'activité fibrinolytique (DDi et facteur V) étaient significativement ( $P < 0,01$ ) corrélés à ceux de la fibrinogénolyse (fibrinogène et FIBTEM A5) avec des coefficients de corrélation  $> -0,4$  pour les DDi et  $> 0,5$  pour le facteur V (**Tableau 3**). Des résultats proches étaient observés pour les DDi et le facteur V chez les femmes ayant une coagulopathie, alors que chez les autres seul le facteur V était significativement corrélé à la fibrinogénolyse ( $Rho > 0,4$  et  $P < 0,05$ ), les coefficients de corrélation pour les DDi étaient de  $-0,17$  et  $0,12$ .

**Tableau 3** : Corrélation entre les paramètres de fibrinolyse et ceux de fibrinogénolyse sur l'ensemble de la population et selon les groupes.

Population totale									
N=68									
Fibrinolyse	DDi (mg/L)				Facteur V (%)				
	Rho		P		Rho		P		
Fibrinogénolyse									
- Fibrinogène (g/L)	-0,43		0,01		0,7		0,0001		
- FIBTEM A5 (mm)	-0,45		0,0006		0,57		0,0001		

Groupe C					Groupe NC				
N=34					N=34				
Fibrinolyse	DDi (mg/L)		Facteur V (%)		DDi (mg/L)		Facteur V (%)		
	Rho		P		Rho		P		
Fibrinogénolyse									
- Fibrinogène (g/L)	-0,41	0,028	0,59	<0,001	-0,17	0,39	0,5	0,012	
- FIBTEM A5 (mm)	-0,47	0,01	0,35	0,07	0,12	0,55	0,04	0,05	

**Légende** : DDi (D-Dimères), groupe C (coagulopathes), groupe NC (non-coagulopathes), Rho (coefficient de corrélation de Spearman), P (degré de signification).



### 3. Analyses secondaires

#### 3.1. Hémorragie et fibrinolyse/fibrinogénolyse

L'importance de l'hémorragie (volume de sang total) n'était significativement corrélée ni à la fibrinolyse, ni à la fibrinogénolyse (**Tableau 4**).

**Tableau 4** : Corrélations entre le volume de l'hémorragie, les paramètres de fibrinolyse (Ddimères et facteur V) et de fibrinogénolyse (Fibrinogène et FIBTEM A5) sur l'ensemble de la population et selon les groupes.

	Volume de saignement total (mL)					
	Population totale N=68		Groupe C N=34		Groupe NC N=34	
	Rho	P	Rho	P	Rho	P
<b>Fibrinolyse</b>						
D-dimères (mg/L)	0,17	0,22	0,33	0,08	0,06	0,77
Facteur V (%)	-0,13	0,37	-0,20	0,31	-0,29	0,16
<b>Fibrinogénolyse</b>						
Fibrinogène (g/L)	-0,09	0,46	-0,19	0,28	-0,22	0,15
Fibtem A5 (mm)	0,14	0,28	0,01	0,97	-0,26	0,14

**Légende** : Groupe C (coagulopathes), Groupe NC (non-coagulopathes), Rho (coefficient de corrélation de Spearman, (P degré de signification)

#### 3.2. Relation DDi initiaux et traitements entrepris

Sur l'ensemble de la population le taux de DDi initial était significativement associé à la prescription de fibrinogène (P=0,03), d'AT (P=0,047) et de culots plaquettaires (P=0,03) ; une tendance était observée pour la prescription de culots globulaires (P=0,08) (**Tableau 5**). Une corrélation significative était également observée avec la dose de fibrinogène administrée (Rho=0,3, P=0,03). Cependant, après ajustement sur l'existence d'une coagulopathie, plus aucune association n'était significative.

**Tableau 5** : Relation entre les taux initiaux de DDi (mg/L) et les traitements reçus dans la population totale puis dans chaque groupe.

D-Dimères (mg/L)					
Population totale (N = 64)					
Traitements reçus		N	médiane [IQR]	P*	P†
<b>- Fibrinogène</b>	Non	24	6,4 [3,9-7,8]	<b>0,03</b>	0,79
	Oui	44	9,3 [4,3-36]		
	Dose totale		Rho = 0,3		
<b>- Exacyl</b>	Non	32	6 [3,9-9,4]	<b>0,047</b>	0,53
	Oui	36	9,2 [5,3-36]		
	Dose totale		Rho = 0,21		
<b>- PSL</b>	Non	35	6,4 [4,0-10]	0,12	0,71
	Oui	33	9,1 [5-32,3]		
	Dose totale		Rho = 0,17		
<b>- CGUA</b>	Non	37	6,2 [4-10]	<b>0,08</b>	0,7
	Oui	31	9,2 [6-36]		
	Dose totale		Rho = 0,17		
<b>- PFC</b>	Non	57	7,3 [4-18,4]	0,52	0,94
	Oui	11	9 [4-11]		
	Dose totale		Rho = 0,08		
<b>- CPA</b>	Non	65	7,3 [4-12,2]	<b>0,03</b>	<b>0,06</b>
	Oui	3	60		
	Dose totale		Rho = 0,08		
<b>- Gestes invasifs</b>	Non	42	7,3 [4-10]	0,35	0,6
	Oui	26	11 [4-60]		
	Dose totale		Rho = 0,08		

		Groupe C (N = 34)			Groupe NC (N=34)			
Traitements reçus		N	médiane [IQR]	P*		médiane [IQR]	P*	
<b>- Fibrinogène</b>	Non	5	5	0,17	Non	19	6,5 [3,9-7,8]	0,2
	Oui	29	12,9 [4,3-118]		Oui	15	8,3 [5-12,8]	
	Dose totale		Rho = 0,34	<b>0,07</b>	Dose totale		Rho = 0,24	0,23
<b>- Exacyl</b>	Non	14	5,9 [4,3-11,8]	0,23	Non	18	6,2 [3,9-7,7]	0,15
	Oui	20	28,5 [4-121]		Oui	16	7,6 [6-11]	
	Dose totale		Rho = 0,08	0,68	Dose totale		Rho = 0,34	<b>0,09</b>
<b>- PSL</b>	Non	17	5,6 [3,4-13,9]	0,14	Non	18	6,6 [4-8,2]	0,56
	Oui	17	28,6 [6-121]		Oui	16	7,3 [4-11]	
	Dose totale		Rho = 0,08	0,68	Dose totale		Rho = 0,34	<b>0,09</b>
<b>- CGUA</b>	Non	18	5,6 [3,4-13,9]	0,15	Non	19	6,5 [4-8,2]	0,36
	Oui	16	28,5 [6-121]		Oui	15	7,6 [4,9-11,6]	
	Dose totale		Rho = 0,19	0,33	Dose totale		Rho = 0,13	0,5
<b>- PFC</b>	Non	28	10 [4-37,5]	0,3	Non	29	7 [4-9,2]	0,97
	Oui	6	9		Oui	5	6	
	Dose totale		Rho = 0,18	0,34	Dose totale		Rho = -0,01	0,95
<b>- CPA</b>	Non	32	9 [4-37,5]	-	Non	33	6,8 [4-9,2]	-
	Oui	2	60		Oui	1	14,5	
	Dose totale		Rho = 0,18	0,34	Dose totale		Rho = -0,01	0,95
<b>- Gestes invasifs</b>	Non	19	9 [4,3-21,6]	0,43	Non	23	6,8 [4-8,7]	0,68
	Oui	15	32,3 [4,5-120]		Oui	11	11 [3-14]	
	Dose totale		Rho = 0,18	0,34	Dose totale		Rho = -0,01	0,95

**Légende** : PSL (produits sanguins labiles), CGUA (culots globulaires), CPA (culots plaquettaires), PFC (plasmas frais congelés), Gestes invasifs : ligature, capitonnage, Bakri, embolisation, hystérectomie.

\* : Degré de signification du test non-paramétrique de man-Whitney, ou du coefficient de corrélation (Rho) de Spearman

† : Degré de signification après ajustement sur le groupe (régression par quantiles ou régression multiple)

L'analyse dans chacun des deux groupes montrait que cette relation était associée à l'existence d'une coagulopathie. En effet, bien qu'aucune différence significative n'ait pu être mise en évidence, les taux de DDi étaient très supérieurs chez les femmes ayant reçu les traitements, alors que des taux proches (chez les femmes avec et sans traitement) étaient observés chez les femmes n'ayant pas de coagulopathie. Ces traitements étaient entrepris alors que le clinicien n'avait pas connaissance du taux initial de DDi (délai d'obtention des résultats long, supérieur à une heure).

### **3.3. Relation fibrinogène initial et traitements entrepris**

L'analyse de l'ensemble de la population montrait que le taux initial de fibrinogène était significativement associé à l'ensemble des prescriptions, à l'exception de celle de plasma frais congelé (**Table 6**). Le taux initial de fibrinogène était significativement plus bas chez les femmes à qui ces traitements avaient été prescrits ; une corrélation négative significative était également observée entre le taux de fibrinogène et les dose de fibrinogène, d'AT et de culots globulaires prescrits. Après ajustement sur l'existence d'une coagulopathie, la prescription d'Exacyl, de produits sanguins labiles, de culots globulaires et la réalisation de gestes invasifs restaient significativement associés à des taux plus bas de fibrinogène. Ces associations étaient observées dans chacun des deux groupes, à l'exception de celles avec l'AT (observée exclusivement chez les femmes ayant une coagulopathie) et la réalisation de gestes invasifs (observée exclusivement chez les femmes n'ayant pas de coagulopathie).

**Tableau 6** : Relation entre les taux initiaux de fibrinogène (g/L) et les traitements reçus dans la population totale puis dans chaque groupe.

Fibrinogène (g/L)					
Population totale (N = 64)					
Traitements reçus		N	médiane [IQR]	P*	P†
<b>- Fibrinogène</b>	Non	24	3,9 [3,6-4,6]	<b>0,0001</b>	0,26
	Oui	44	2,8 [2,1-3,3]		
	Dose totale		Rho = -0,51		
<b>- Exacyl</b>	Non	32	3,6 [2,9-4,5]	<b>0,005</b>	<b>0,05</b>
	Oui	36	2,8 [2,1-3,8]		
	Dose totale		Rho = -0,44		
<b>- PSL</b>	Non	35	3,7 [2,7-3,5]	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>
	Oui	33	2,8 [2,2-3,5]		
	Dose totale		Rho = -0,37		
<b>- CGUA</b>	Non	37	3,7 [2,8-4,5]	<b>0,006</b>	<b>0,02</b>
	Oui	31	2,8 [2,2-3,5]		
	Dose totale		Rho = -0,37		
<b>- PFC</b>	Non	57	3 [2,6-4]	0,4	0,35
	Oui	11	9 [4-11]		
	Dose totale		Rho = -0,11		
<b>- CPA</b>	Non	65	3,1 [2,6-4]	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>
	Oui	3	1,4		
	Dose totale		Rho = -0,11		
<b>- Gestes invasifs</b>	Non	42	3,3 [2,7-4,4]	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>
	Oui	26	11 [4-60]		
	Dose totale		Rho = -0,11		

		Groupe C (N = 34)			Groupe NC (N=34)			
Traitements		N	médiane [IQR]	P*		médiane [IQR]	P*	
<b>Fibrinogène</b>	Non	5	3,6	<b>0,008</b>	Non	19	4 [3,7-4,8]	0,12
	Oui	29	2,4 [1,4-2,8]		Oui	15	3,5 [2,9-4,5]	
	Dose totale		Rho = -0,43		<b>0,01</b>	Dose totale		
<b>Exacyl</b>	Non	14	2,9 [2,7-3,3]	<b>0,003</b>	Non	18	4,1 [3,5-4,6]	0,28
	Oui	20	2,2 [1,3-2,6]		Oui	16	3,8 [2,9-4,5]	
	Dose totale		Rho = -0,59		<b>0,06</b>	Dose totale		
<b>PSL</b>	Non	17	2,8 [2,4-3,3]	<b>0,03</b>	Non	18	4,3 [3,8-4,6]	<b>0,03</b>
	Oui	17	2,2 [1,4-2,7]		Oui	16	3,4 [2,9-4,2]	
	Dose totale		Rho = -0,4		0,62	Dose totale		
<b>CGUA</b>	Non	18	2,8 [2,4-3,3]	<b>0,019</b>	Non	19	4,4 [3,8-4,8]	<b>0,009</b>
	Oui	16	2,2 [1,4-2,7]		Oui	15	3,3 [2,9-3,8]	
	Dose totale		Rho = -0,07		0,08	Dose totale		
<b>PFC</b>	Non	28	2,7 [1,7-2,9]	0,7	Non	29	3,8 [3,3-4,6]	0,6
	Oui	6	2 [1,4-3,1]		Oui	5	3,7	
	Dose totale		Rho = -0,07		0,08	Dose totale		
<b>CPA</b>	Non	32	2,7 [2-3]	-	Non	33	3,8 [3,3-4,6]	-
	Oui	2	1,1		Oui	1	2,9	
	Dose totale		Rho = -0,07		0,08	Dose totale		
<b>Gestes invasifs</b>	Non	19	2,7 [2,2-2,9]	0,37	Non	23	4,1 [3,7-4,8]	<b>0,04</b>
	Oui	15	2,2 [1,4-3,1]		Oui	11	3,3 [2,8-4]	
	Dose totale		Rho = -0,07		0,08	Dose totale		

**Légende** : PSL (produits sanguins labiles), CGUA (culots globulaires), CPA (culots plaquettaires), PFC (plasmas frais congelés), Gestes invasifs : ligature, capitonnage, Bakri, embolisation, hystérectomie.

\* : Degré de signification du test non-paramétrique de man-Whitney, ou du coefficient de corrélation (Rho) de Spearman

† : Degré de signification après ajustement sur le groupe (régression par quantiles ou régression multiple)

### 3.4. Relation FIBTEM A5 et traitements entrepris

Sur l'ensemble de la population, le FIBTEM A5 n'était significativement associé qu'à la prescription d'AT ( $p=0,002$ ) et à la dose reçue ( $Rho=-0,51$ ,  $P<0,0001$ ). Une tendance était observée pour les gestes invasifs ( $P=0,088$ ). Après ajustement sur l'existence d'une coagulopathie, la réalisation de gestes invasifs était significativement associée à un niveau plus bas de FIBTEM A5 ( $P=0,03$ ) (**Table 7**). L'analyse restreinte aux femmes ayant une coagulopathie montrait une corrélation négative significative entre la dose de fibrinogène et le niveau de FIBTEM A5 et une tendance à un niveau de FIBTEM A5 plus bas chez les femmes recevant de l'AT. Aucune association significative n'était observée chez les femmes indemnes de coagulopathie.

**Tableau 6** : Relation entre amplitude initiale du FIBTEM A5 (mm) et les traitements reçus dans la population totale puis dans chaque groupe.

FIBTEM A5 (mm)					
Population totale (N = 64)					
Traitements reçus	N	médiane [IQR]	P*	P†	
<b>- Fibrinogène</b>	Non	24	17,5 [16-22]	<b>0,002</b>	0,55
	Oui	44	12,5 [8-17]		
	Dose totale		Rho = -0,51		
<b>- Exacyl</b>	Non	32	16 [11,5-20]	0,16	0,16
	Oui	36	2,8 [7,5-18,5]		
	Dose totale		Rho = -0,18		
<b>- PSL</b>	Non	35	16 [10-19]	0,56	0,2
	Oui	33	14 [8-18]		
<b>- CGUA</b>	Non	37	16 [10-19]	0,43	0,16
	Oui	31	14 [8-18]		
	Dose totale		Rho = -0,14		
<b>- PFC</b>	Non	57	16 [10-19]	0,64	0,62
	Oui	11	14 [7-18]		
	Dose totale		Rho = -0,06		
<b>- CPA</b>	Non	65	6 [10-18]	0,34	0,13
	Oui	3	4		
<b>- Gestes invasifs</b>	Non	42	16 [10-22]	<b>0,088</b>	<b>0,03</b>
	Oui	26	13,5 [6-18]		

Traitements	Groupe C (N = 34)			Groupe NC (N=34)				
	N	médiane [IQR]	P*	N	médiane [IQR]	P*		
<b>Fibrinogène</b>	Non	5	10	0,98	Non	19	21 [17-24]	0,91
	Oui	29	9 [6-12]		Oui	15	19 [17-22]	
	Dose totale		Rho = -0,43	<b>0,011</b>	Dose totale		Rho = -0,32	<b>0,07</b>
<b>Exacyl</b>	Non	14	11 [8-13]	<b>0,07</b>	Non	18	18 [17-24]	0,84
	Oui	20	8 [4-10]		Oui	16	19 [17-22]	
	Dose totale		Rho = -0,23	0,19	Dose totale		Rho = 0,01	0,97
<b>PSL</b>	Non	17	10 [7-12]	0,43	Non	18	19 [17-24]	0,44
	Oui	17	8 [4-12]		Oui	16	18 [17-22]	
<b>CGUA</b>	Non	18	10 [7-12]	0,38	Non	19	19 [17-26]	0,38
	Oui	16	8 [3,5-12,5]		Oui	15	18 [16-23]	
	Dose totale		Rho = -0,19	0,29	Dose totale		Rho = -0,22	0,22
<b>PFC</b>	Non	28	9,5 [6,5-12]	0,5	Non	29	19 [17-22]	0,86
	Oui	6	2 [1,4-3,1]		Oui	5	18	
	Dose totale		Rho = -0,1	0,58	Dose totale		Rho = 0,01	0,97
<b>CPA</b>	Non	32	9,5 [7-12]	-	Non	33	18 [17-22]	-
	Oui	2	3		Oui	1	23	
<b>Gestes invasifs</b>	Non	19	10 [8-12]	0,22	Non	23	21 [17-24]	0,25
	Oui	15	7 [4-13]		Oui	11	18 [17-20]	

**Légende** : PSL (produits sanguins labiles), CGUA (culots globulaires), CPA (culots plaquettaires), PFC (plasmas frais congelés), Gestes invasifs : ligature, capitonnage, Bakri, embolisation, hystérectomie.

\* : Degré de signification du test non-paramétrique de man-Whitney, ou du coefficient de corrélation (Rho) de Spearman

† : Degré de signification après ajustement sur le groupe (régression par quantiles ou régression multiple)

## DISCUSSION

Cette étude, menée au bloc obstétrical du CHU de Lille sur des patientes présentant une HPP sévère, a montré que les paramètres de fibrinolyse (DDi et facteur V) et les paramètres de fibrinogénolyse (Taux de fibrinogène et FIBTEM A5) étaient liés.

Cette relation observée sur l'ensemble la population recrutée, n'était, lors de l'analyse en sous-groupe, retrouvée que chez les patientes présentant une coagulopathie initiale.

De plus les patientes ayant bénéficié au cours de leur prise en charge de gestes invasifs (ballon de tamponnement intra-utérin, capitonnage utérin, ligature des artères utérines, embolisation des artères utérines ou hystérectomie) étaient celles chez qui la fibrinogénolyse était la plus importante initialement.

À notre connaissance, la relation entre les paramètres de fibrinolyse et de fibrinogénolyse n'avait jamais été étudiée dans le cadre de l'HPP. Néanmoins les valeurs des différents paramètres biologiques relevés au début du saignement étaient en accord avec les résultats retrouvés par différents auteurs précédemment. Le taux médian de DDi était élevé (7,35mg/L [4-16,45]) et similaire à celui retrouvé par Ducloy-Bouthors *et al.* dans les deux heures suivant le saignement (7,5mg/L [4,4-15,77]) (20). Le dosage médian du fibrinogène était lui abaissé (3g/L [2,5-3,9]) et comparable aux résultats de Charbit *et al.* et Cortet *et al.* (3,3g/L [2,5 ; 4,2] et 3,4+/-0.9g/L respectivement) (18,19). Enfin la valeur médiane initiale du FIBTEM A5 dans notre étude était comparable aux résultats de Collins *et al.* (15mm [9-18,5] et 18mm [14-21] respectivement) (18).

Le volume final de l'hémorragie n'était pas lié à l'intensité de la fibrinolyse ou de la fibrinogénolyse. Ceci peut être expliqué par la mise en œuvre par le clinicien en charge de la patiente d'un traitement anti-fibrinolytique, pro-coagulant ou invasif précoce et adapté dès le diagnostic porté.

En effet les patientes ayant nécessité la prescription d'Exacyl, de fibrinogène, de produits sanguins labiles ou la mise en œuvre d'un traitement invasif présentaient un taux initial de fibrinogène significativement plus bas que les patientes n'ayant pas bénéficié de ces traitements (Tableau 3). Ces résultats confirment que la baisse initiale du taux de fibrinogène est un signe de gravité de l'HPP, comme décrit par Charbit, Cortet et Collins . Chez les patientes souffrant d'une coagulopathie, le taux de DDi initial semblait bien plus élevé chez celles ayant bénéficié de ces traitements comparativement aux autres, mais cette différence n'était pas significative. Cette absence de significativité peut être expliquée par une faible puissance du fait de la taille de notre échantillon ainsi que par l'importante dispersion des valeurs. En effet les 25 et 75<sup>e</sup> percentiles du taux médian de DDi chez les patientes souffrant de coagulopathies ayant bénéficié d'un traitement invasif était respectivement de 4,5 et 120mg/L. De même concernant le FIBTEM A5, les patientes du groupe coagulopathie ayant bénéficié d'Exacyl et de fibrinogène avaient un FIBTEM A5 significativement plus bas. En pratique la mise en place de ces traitements anti-fibrinolytiques ou pro-coagulants par le clinicien est plutôt guidée par la clinique (volume et cinétique du saignement) et les examens disponibles au lit de la patiente (ROTEM, hémoglobine capillaire). En effet compte tenu de la gravité potentielle de l'HPP sévère, le clinicien n'attend pas les résultats des DDi pour la mise en place de ces traitements.

### **1. Points faibles**

La puissance statistique de notre étude est limitée. En effet, seul un faible nombre de patientes ayant souffert d'une HPP sévère ont bénéficié lors de la période d'inclusion d'un bilan de fibrinolyse ainsi que d'un ROTEM avant initiation des traitements. Les patientes incluses représentent 6% des patientes ayant souffert d'une HPP sévère sur cette période. Beaucoup de patientes n'ont pas bénéficié d'un ROTEM précoce et



certaines n'ont pas bénéficié d'un bilan de coagulation précoce incluant DDi et fibrinogène. Cette faible proportion de bilans biologiques documentant la coagulopathie est identique à celle retrouvée par Cortet *et al.* (738 patientes avec bilan pour 9365 HPP) (18). C'est probablement un axe d'amélioration de la prise en charge de l'HPP. Cette faible puissance, même si elle était suffisante pour montrer la corrélation entre fibrinolyse et fibrinogénolyse, ne l'était pas pour montrer des différences significatives entre les patientes ayant ou non une coagulopathie.

Le caractère monocentrique et rétrospectif sont également des limites de notre étude.

## **2. Points forts et intérêt**

Cette étude a cependant permis d'inclure une population de patientes de la « vraie vie », souffrant d'hémorragie sévère. Il est rare que cette population de patientes présentant une coagulopathie active sévère dans le cadre d'une HPP sévère soit incluse dans les protocoles de recherche prospective du fait des contraintes de la réanimation urgente et des difficultés à réaliser l'information dans ce contexte.

## CONCLUSION

À la phase initiale des hémorragies sévères du post-partum dans la population sélectionnée rétrospectivement des patientes présentant une coagulopathie, la fibrinogénolyse et la fibrinolyse semblent être liées.

Une fibrinogénolyse et donc une fibrinolyse peuvent être diagnostiquées rapidement grâce au ROTEM (FIBTEM A5) et confirmées ensuite par les taux de DDi, l'évolution du facteur V et la baisse du fibrinogène. Ce diagnostic au lit du patient permet d'initier un traitement anti-fibrinolytique par acide tranexamique et un traitement procoagulant.

Une étude prospective de plus grande ampleur pourrait confirmer ces résultats et valider une stratégie ciblée adaptant le traitement anti fibrinolytique et pro-coagulant à l'intensité de la fibrinolyse et de la fibrinogénolyse.

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Recommandations de l'OMS pour la prévention et le traitement de l'hémorragie du post-partum. Place of publication not identified: World Health Organization; 2015.
2. Vendittelli F, Barasinski C, Pereira B, Lémery D, Branger B, Connan L, et al. Incidence of immediate postpartum hemorrhages in French maternity units: a prospective observational study (HERA study). *BMC Pregnancy Childbirth*. 24 août 2016;16(1):242.
3. Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rabilloud M, Touzet S, Lansac J, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *Bjog*. sept 2010;117(10):1278-87.
4. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) 2010-2012. :231.
5. Chantry AA, Deneux-Tharaux C, Bonnet M-P, Bouvier-Colle M-H. Pregnancy-Related ICU Admissions in France: Trends in Rate and Severity, 2006–2009\*. *Crit Care Med*. janv 2015;43(1):78-86.
6. Morau E, Ducloy JC, Le Roux S, Weber P, Dreyfus M. Mortalité maternelle par hémorragie, résultats de l'ENCMM, France 2010–2012. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. déc 2017;45(12):S24-30.
7. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 1 juin 2012;108(6):984-9.
8. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 1 févr 2007;5(2):266-73.
9. Ducloy-Bouthors AS, Duhamel A, Kipnis E, Tournoys A, Prado-Dupont A, Elkalioubie A, et al. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial. *Br J Anaesth*. mai 2016;116(5):641-8.
10. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth*. 1 juin 2008;100(6):792-7.
11. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámboř C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. juill 2009;67:125-31.
12. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood*. févr 1987;69(2):460-6.

13. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1 oct 1948;26(37-38):577-83.
14. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM)-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery and Major Trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* déc 2012;26(6):1083-93.
15. Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* sept 2017;119(3):411-21.
16. Raza I, Davenport R, Rourke C, Platton S, Manson J, Spoors C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J Thromb Haemost.* 1 févr 2013;11(2):307-14.
17. Saidi I. Intérêt du test de génération simultanée de thrombine et de plasmine pour l'évaluation du traitement par acide tranexamique au cours des césariennes hémorragiques: étude pilote [Thèse d'exercice]. [Lille ; France]: Université du droit et de la santé; 2017.
18. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB-S, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 11 sept 2014;124(11):1727-36.
19. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 1 déc 2012;109(6):851-63.
20. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 juill 2009;116(8):1097-102.
21. Dupont C, Rudigoz R-C, Cortet M, Touzet S, Colin C, Rabilloud M, et al. Incidence, étiologies et facteurs de risque de l'hémorragie du post-partum : étude en population dans 106 maternités françaises. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mars 2014;43(3):244-53.
22. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2010;202(4):353.e1-353.e6.
23. Joseph KS, Rouleau J, Kramer MS, Young DC, Liston RM, Baskett TF, et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2007;114(6):751-9.
24. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* août 2011;33(8):810-9.
25. Ford JB, Algert CS, Kok C, Choy MA, Roberts CL. Hospital Data Reporting on Postpartum Hemorrhage: Under-Estimates Recurrence and Over-Estimates the

Contribution of Uterine Atony. *Matern Child Health J.* oct 2012;16(7):1542-8.

26. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open.* 21 déc 2011;1(2):e000514-e000514.
27. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsén L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 1 sept 2009;201(3):273.e1-273.e9.
28. Fyfe EM, Thompson JM, Anderson NH, Groom KM, McCowan LM. Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 oct 2012;12(1):112.
29. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 oct 2013;(10):CD001808.
30. Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharaux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet M-P, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2016;198:12-21.
31. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 31 oct 1984;52(2):176-82.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Étiologies et facteurs de risque d'HPP

#### 1. Étiologies

La principale cause d'HPP est l'atonie utérine qui, selon les études, représente 50 à 70% des cas. Les autres causes sont les rétentions placentaires, les plaies du tractus génital, les anomalies d'insertion placentaire (*placenta praevia* et *placenta accreta*) et les anomalies de la coagulation primitives ou secondaires (21–23).

#### 2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'HPP les plus rapportés sont les facteurs de risque d'atonie utérine (21,24)

Cette atonie est favorisée par la sur-distension utérine (macrosomie fœtale, grossesses multiples, hydramnios), le travail prolongé ou la chorioamniotite.

Les antécédents d'HPP sont également fortement associés au risque d'HPP, celui-ci pouvant être multiplié par 3 (25).

Les autres facteurs de risque rapportés sont liés à la prise en charge de la patiente, avec notamment l'administration d'ocytocine avant la naissance (26), la césarienne avant travail, la césarienne en urgence (27), l'extraction instrumentale (3) ou l'épisiotomie.

D'autres facteurs de risque potentiels ont été rapportés par quelques études, tels que l'obésité maternelle, l'âge maternel ou bien la grande multiparité (21,28).

## **Annexe 2 : Prise en charge de l'HPP : recommandations nationales**

### **1. Prévention**

La prévention de l'HPP passe principalement par la prise en charge active de la troisième phase de travail, c'est-à-dire le délai entre la naissance et l'expulsion du placenta, *via* l'administration prophylactique d'utérotoniques immédiatement après la naissance. L'utérotonique le mieux évalué dans ce contexte est l'ocytocine, il permet une réduction importante du risque d'HPP et du risque d'HPP sévère (29). En revanche, le clampage précoce du cordon et le massage utérin ne sont pas recommandés (30).

Devant l'absence de preuve formelle de l'intérêt d'un traitement anti-fibrinolytique préventif, l'utilisation d'acide tranexamique n'est pas recommandée.

### **2. Traitement**

Le traitement de l'HPP est bien codifié par les recommandations communes du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, publiées en 2016 (30).

#### **2.1. Prise en charge initiale**

Le diagnostic d'HPP nécessite l'alerte immédiate de la sage-femme, de l'obstétricien et de l'anesthésiste. Un sac de collection doit être mis en place.

L'anesthésiste doit s'assurer de l'accès veineux périphérique, d'un monitoring hémodynamique non-invasif et de faire procéder un bilan biologique si ce dernier n'est pas disponible (agglutinines irrégulières, numération globulaire et plaquettaire, hémostase). Une expansion volémique par cristaalloïdes peut être nécessaire et l'hypothermie doit être prévenue. L'assurance d'une anesthésie optimale est nécessaire

afin de permettre à l'obstétricien d'établir un diagnostic et de mettre en place un traitement.

Si la délivrance placentaire n'a pas eu lieu, une extraction manuelle doit être réalisée, associée à un massage utérin et à un traitement utérotonique par ocytocine 5-10 UI/h.

Devant une persistance du saignement après exploration manuelle de l'utérus, des plaies du tractus génital doivent être recherchées.

## **2.2. HPP persistante ou sévère d'emblée**

Si l'HPP persiste après 15 à 30 minutes, ou si elle est sévère d'emblée, un traitement utérotonique par Sulprostone (prostaglandine) est recommandé.

Un ballon de tamponnement intra-utérin (Bakri) peut être proposé après échec du Sulprostone et avant le recours à un traitement radiologique interventionnel ou chirurgical. Il ne doit cependant en aucun cas retarder la prise en charge invasive.

L'importance du saignement, ou sa rapidité, peuvent nécessiter la transfusion de culots globulaires sans attendre les résultats de numération globulaire. L'objectif est de maintenir une hémoglobémie supérieure à 8 g/dL. Il est recommandé de maintenir un taux de fibrinogène plasmatique supérieur à 2 g/dL. Pour ce faire, l'utilisation de fibrinogène ou de plasma frais congelé peut être nécessaire dans l'attente des résultats des prélèvements. Les plaquettes doivent également être maintenues au-dessus de 50000 /mm<sup>3</sup>.

L'usage de l'acide tranexamique en traitement de la fibrinolyse est laissé à la discrétion du praticien. L'usage en routine du facteur VII activé n'est pas recommandé. Son usage est limité au saignement incontrôlé après échec des traitements conventionnels et correction de la thrombopénie et des autres paramètres de l'hémostase.

L'anesthésie générale est recommandée dès lors que l'hémodynamique de la patiente se dégrade.



L'embolisation des artères utérines est recommandée chez les patientes stables, si celle-ci est rapidement disponible. Si la patiente est instable, ou l'embolisation indisponible ou inefficace, une chirurgie conservatrice est recommandée (ligature des artères utérines ou capitonnage utérin). L'échec de ces différents traitements conservateurs, doit faire envisager une hystérectomie.

## Annexe 3 : Protocole HPP CHU Lille

<b>C.H.R.U. de LILLE</b> Pôle Femme Mère Nouveau-Né Clinique d'Obstétrique Hôpital Jeanne de Flandre	<b>HEMORRAGIE DU POST PARTUM</b>	<b>Numéro : PR/OBS/139</b> Version : 4 Date : 15/11/2013 Page 2 sur 3
---	----------------------------------	--

### CONDUITE A TENIR

- 1 - Appel de l'obstétricien 30837/30838, anesthésiste 32629/32628, IADE 31151 et une sage-femme supplémentaire
- 2 - Mettre une **deuxième voie veineuse** (+vérification de la 1<sup>ère</sup> voie veineuse)
- 3 - **Parallèlement**, mise en route de la **feuille de réanimation** des hémorragies de la délivrance, noter l'heure du début de l'HPP

**GESTES TECHNIQUES** (par ordre chronologique si l'hémorragie persiste) :

- 1 - DA- RU
- 2 - Sondage urinaire à demeure
- 3 - Vérification de la **rétraction utérine + massage utérin**
- 4 - Vérification du **col et des voies génitales** sous valves

#### MOYENS MEDICAMENTEUX UTEROTONIQUES

**1 - Ocytocine (= Syntocinon®)**: 5U IVD (délivrance dirigée)

En cas de diagnostic d'HPP : 5U IVD à répéter 1 fois (5 UI) puis 20U en IV rapide (4 ampoules dans 250 mL de sérum physiologique en 20 minutes : utiliser la pompe à Syntocinon à un débit de 760 mL/h)

Si échec à 20 minutes, ou après une dose totale d'ocytocine > 35 U (après fin de la perfusion des 4 ampoules de Syntocinon dans 250 mL de sérum physiologique): atonie, passer au Nalador

**2 - Sulprostone (= Nalador®)** :

- 1<sup>ère</sup> ampoule 500µg qsp 60 mL SSI, SAP :  
250 µg (1/2 ampoule) sur 20min = 90 mL/h puis  
250 µg (1/2 ampoule) sur 40min = 45 mL/h puis
- 2<sup>ème</sup> ampoule 500 µg /12h = 5 mL/h (max 20 mL/h)
- si nécessaire 3<sup>ème</sup> ampoule 500 µg / 12h = 5 mL/h  
(*au total maxi 3 ampoules/24h*)
  - Sous surveillance continue SpO<sub>2</sub> et scope
  - Respect CI : sauf urgence vitale
  - Si persistance de l'hémorragie à 30 minutes = échec du Nalador®

#### REANIMATION

1- Vérifier la validité de la carte de **groupe** et du **phénotype**  
**Envoyer les RAI si pas encore fait;**

2 - Prélever et envoyer une **numération globulaire** et un **bilan de coagulation** au laboratoire. Ne pas attendre le résultat pour traiter. Appel du laboratoire d'hématologie pour résultat au **30124** ou au **46411**

3 - Surveillance : TA automatique, scope, SpO<sub>2</sub>  
+ réchauffement, O<sub>2</sub> au masque

4 - Contrôle de la volémie: **Ringer®**, **macromolécules (compenser les pertes sanguines volume à volume)**

5 - Contrôle de l'anémie : faire un **Hémocue**.

*But : maintenir une Hb > 8g/dL tant que l'hémorragie est active.*

**Concentrés érythrocytaires** : délivrance pour urgence vitale au 21750, fax du bloc : raccourci touche « VITALE » ou 0.03.28.54.20.25

6 - Contrôle de la CIVD :

Faire un **temps de coagulation** sur tube sec +/- **ROTEM**

*Seuils : TC < 8mn, A15FIBTEM < 12mn*

- **Fibrinogène** : 3 à 6 g soit 2 à 4 flacons

- **Exacyl®** : 2 g puis 0,5 g/h jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie

- Si plaquettes < 50 000 : 1 **CPA**

- **1 PFC** pour 1 CG transfusé

Fax du bloc : raccourci touche EFS ou 0.03.28.54.20.24

7- **Novoseven®** 60µg/kg = 5 à 7,5 mg si hypocoagulabilité persistante, après correction du pH, de la Numération Plaquettaire, de Ca<sup>+</sup>, de la T° et du fibrinogène plasmatique.

## RESSOURCES ULTIMES

Après un accouchement par voie basse, la **plicature des artères utérines** (2 à 4 pinces de Duval sur le col, torsion à 180°) ou une **compression utérine** entre une main vaginale et une main abdominale permettent parfois de gagner quelques minutes (par exemple le temps d'attendre l'efficacité du Nalador®, ou encore le temps du transfert en salle d'opération)

### **1 – Après un accouchement par voie basse (ou à distance d'une césarienne) et si l'hémodynamique est stable, en tenant compte du débit de saignement\***

<p>☞ <b>EMBOUSATION</b> Le plus souvent Hôpital Salengro, parfois hôpital Cardio</p> <p>Tenir compte du délai nécessaire à l'organisation et la réalisation du geste (minimum 45 minutes entre la décision et l'embolisation effective) → pour les HPP &lt; 150 mL/10 minutes</p>
<p><b>Qui contacter :</b></p> <p>Pendant les heures ouvrables (lundi → vendredi, 8-18h) : <b>Secrétariat du service de radiologie interventionnelle : poste 45207</b> Si pas de réponse (exceptionnel) : joindre l'interne de radiologie de l'hôpital cardio (TSI : 32469) qui se chargera de prévenir un des radiologues interventionnels</p> <p>En dehors des heures ouvrables : le radiologue vasculaire d'astreinte (Radio-cardio CHRU) est joignable par l'intermédiaire d'une messagerie Kobby: <b>06 57 47 75 38</b></p> <p>Le radiologue vasculaire se chargera de prévenir le manipulateur radio de Salengro pour la préparation de la salle Liste des astreintes médecins radio vasculaires et autres numéros utiles affichés au PC sage-femme du bloc obstétrical</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prévoir l'accompagnement de la patiente pendant le transport et toute la procédure par un gynécologue obstétricien, un anesthésiste et/ou un IADE au bloc de radiologie interventionnelle de l'hôpital Salengro</li><li>• Après embolisation : pansement compressif à laisser en place 12 h, surveillance du point de ponction toutes les 6 h/24h. L'interne de radiologie vasculaire passe à J1 pour vérifier le point de ponction et les suites du geste.</li></ul>

OU

<p>☞ <b>MISE EN PLACE D'UN BALLON DE BAKRI®</b></p> <p><b>Contre-indication :</b> chorio-amniotite NB : la césarienne ou l'utérus cicatriciel n'est pas une contre-indication. Néanmoins, s'assurer de l'absence de rupture utérine lors de la RU.</p> <p><b>Pose :</b> Ballon inséré in utero manuellement, rempli avec du sérum physiologique, maximum 500 mL, contrôle échographique régulier du bon positionnement et de l'absence d'accumulation de sang au dessus du ballon.</p> <p>Préciser dans le compte-rendu d'HPP le volume de sérum physiologique instillé dans le ballon</p> <p><b>Critères d'efficacité :</b> hémorragie contrôlée (&lt; 50 mL/10 minutes) dans les 10 minutes suivant la pose du ballon</p> <p><b>Retrait :</b> Le ballon est laissé en place de 12 à 24 heures. Il est dégonflé progressivement (en deux ou trois fois, espacées d'environ 20 minutes). Si possible, éviter de retirer le ballon le soir (effectifs restreints en cas de reprise de l'hémorragie).</p>
---

### **2 – Techniques chirurgicales :**

- **si l'hémorragie survient en cours de césarienne**
- **ou si l'état hémodynamique est instable**
- **ou si le débit de saignement ne permet pas de tolérer un délai trop long\* (HPP massive ou persistance d'un saignement > 150 mL/10 minutes après pose de ballon de Bakri)**

☞ Utiliser le **Cell Saver** si le délai le permet. Mettre en place un cathéter artériel pour la surveillance de la pression invasive dans la mesure du possible.

☞ Types de gestes (cf. RPC CNGOF 2004) :

- En première intention, ligatures vasculaires :
  - soit pédicules utérins +/- ronds et utéro ovariens en complément
  - soit hypogastriques en tenant compte de la nécessité d'être formé à ce geste et de l'impossibilité d'embolisation par cette voie par la suite (possibilité de joindre un chirurgien cardio-vasculaire d'astreinte : aux heures ouvrables tél. de la cadre de CCV : 31551 ou 45312 ou bloc CCV 45375; NWEJF : liste des CCV d'astreinte disponible via les urgences chirurgicales de Salengro 46157 / 46143)
- En cas d'échec des ligatures vasculaires, capitonnage utérin (points transfixiants en U ou B Lynch)

☞ Hystérectomie d'hémostase : à tout moment si la situation hémodynamique l'exige

## Annexe 4 : Protocole transfusionnel HPP CHU Lille

### Hémorragie post-partum protocole transfusionnel Maternité Jeanne de Flandre CHRU Lille France

**Organisation anticipée du chariot de réanimation et de la distribution, réapprovisionnement des PSL (produits sanguins labiles) et PSS (produits sanguins stables):** Disponible 24h/24 7j/7

1. Réserve CGR (entre les deux blocs césarienne): 4 O Rhesus Negatif and 3 O Rhesus positif -3 -4.
2. Moyens de communication aisés avec la banque de sang: teletransmission, fax, ambulances.
3. Chariot HPP: materiel perfusion, uterotoniques, colloides, acide tranexamique, tubes, ballon.
4. Maintenir le cell saver disponible dans ou à proximité du bloc obstétrical.

**Pour chaque femme admise en salle de naissance ou de césarienne: Prévenir:**

1. Vérifier groupe rhesus et RAI surveillée pendant grossesse
2. Détecter le risque d'HPP sévère: antécédent d'HPP, travail long, grossesse multiple, hématome rétroplacentaire, placenta accreta mort foetal, embolie amniotique.
3. En cas de risque HPP, établir un taux initial d'hémoglobine et une hémostase labo et délocalisée.

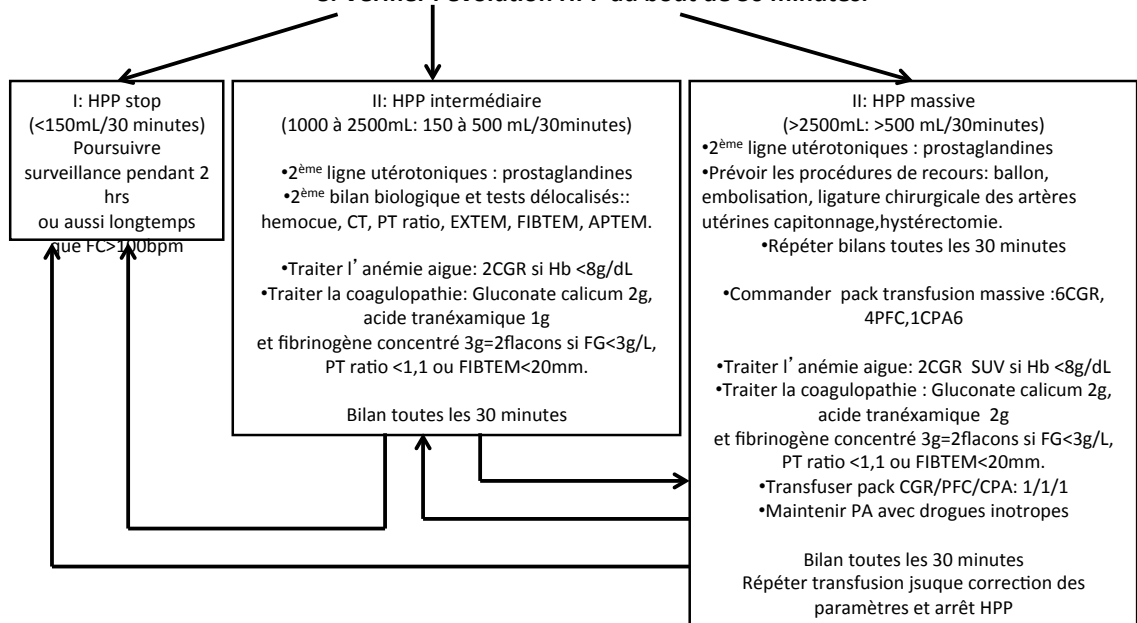
**Après la délivrance, diagnostiquer: mesurer ou estimer les pertes sanguines:**

- Après accouchement voie basse,  
Utiliser un sac de recueil gradué, en évitant la contamination par les liquides.  
En l'absence de sac de recueil ou parés réinstallation, peser les compresses (conversion 1g = 0,7mL)  
Ou estimer la perte sanguine à l'aide d'un poster évaluant le volume de compresses imprégnées.
- After césarienne,  
Mesurer les pertes sanguines dans le bocal d'aspiration chirurgical (en décomptant le liquide amniotique) et/ou du cell saver et dans un sac de recueil du sang écoulé par voie vaginale.  
Peser les compresses et les sacs pour vérification.

**En cas d'HPP diagnostiquée sur une perte sanguine de plus de 500mL (AVB/César): Les 30 premières minutes:**

1. Alerter obstétricien et anesthésiste.
2. Oxygéner, réchauffer, 2<sup>ème</sup> voie veineuse, monitoring continu PA FC SaO<sup>2</sup> et Qc (Nexfin),  
Convertir analgésie locorégionale en anesthésie ou analgésie IV pure ou anesthésie générale avec intubation.
3. Révisoin utérine, Délivrance artificielle, sonde vésicale à demeure, massage utérin, révision filière.
4. Uterotoniques première ligne IV: ocytocin 5UI IV et 30 IU per 30 minutes.
5. Prélever et mesure laboratoire hemoglobine et fibrinogène/ D Dimères
6. Prélever et mesure délocalisée (hemocue moyenne de 3 mesures < 10g/dL) et hemostase ( temps coagulation >7 minutes ou PT ratio > 1.1 et/ou FIBTEM <20mm)
7. Maintenir la pression artérielle systolique > 80mmHg avec colloides ou cristalloides.

#### 8. Vérifier l'évolution HPP au bout de 30 minutes.



## **Annexe 5 : Hémostase**

### **1. Coagulation normale**

#### **1.1. Hémostase primaire**

L'hémostase primaire est la première étape de l'hémostase. Elle permet la constitution d'un clou plaquettaire obstruant la brèche vasculaire. Le clou plaquettaire se forme après vasoconstriction, adhésion plaquettaire au sous-endothélium, activation plaquettaire puis agrégation entre elles. Cette agrégation reste réversible sans le concours de la coagulation plasmatique. Le facteur von Willebrand (vWF) est indispensable à l'adhésion puis l'agrégation des plaquettes.

#### **1.2. Coagulation plasmatique**

Il s'agit d'une succession de réactions en cascade débutant après lésion vasculaire. En effet, après brèche vasculaire, le facteur tissulaire (facteur III) est exprimé par la cellule exposée et permet, en présence de calcium, l'activation du facteur VII (facteur VIIa). Ces deux facteurs entraîneront l'activation du facteur IX (facteur IXa) qui activera le facteur X (facteur Xa, prothrombinase). La prothrombinase permet alors, en s'associant au facteur V activé et aux phospholipides de la membrane plaquettaire, la transformation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine alors produite en faible quantité, permet une amplification de l'activation des facteurs V, VIII et IX, entraînant alors sa propre amplification.

En plus du renforcement de l'activation plaquettaire et de l'activation du facteur XIII, la thrombine transforme le fibrinogène en monomères de fibrine (MDF) par protéolyse. Ces MDF deviennent ensuite des polymères de fibrine qui seront stabilisés par le facteur XIIIa.

### **1.3. Rétrocontrôle du processus de coagulation**

#### **1.3.1. Système anticoagulant naturel**

Le début du processus de coagulation est associé à un système de régulation qui a pour but de limiter l'extension locale du caillot.

Le principal inhibiteur de la coagulation est l'antithrombine III, qui agit principalement en inhibant la thrombine (FIIa) et en activant le facteur X, ainsi que les facteurs XII, XI et IX.

La protéine C activée inactive le facteur V et le facteur VIII en présence de la protéine S. La protéine C activée joue aussi un rôle dans la fibrinolyse en inhibant l'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1).

#### **1.3.2. Fibrinolyse**

La fibrinolyse est le système permettant la dissolution de la fibrine et la limitation de l'extension du caillot. Elle met principalement en jeu la plasmine issue du plasminogène. Après association avec l'urokinase (uPA) et l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), la plasmine s'incorpore dans les polymères de fibrine. Elle en permet la protéolyse ce qui génère les produits de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène. Les principaux produits et donc témoins de cette fibrinolyse sont les DDi.

Cette fibrinolyse est inhibée par 2 mécanismes. L'alpha-2-antiplasmine inhibe la plasmine libre par la formation de complexes plasmine-anti plasmine (PAP). Ces complexes PAP, dosables dans le plasma, permettent d'estimer l'activité fibrinolytique. L'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1) régule la fibrinolyse par inhibition de l'uPA et du tPA.

Dans une proportion moindre, le fibrinogène est quant à lui protéolysé par le biais de la thrombine et de la plasmine

## **2. Particularités de la coagulation chez la femme enceinte**

Au cours de la grossesse, on assiste à une modification physiologique de l'hémostase faisant tendre vers un état d'hypercoagulabilité. Cette hypercoagulabilité aurait un effet protecteur *via* la limitation des pertes sanguines au moment de l'accouchement (31). Cet effet est progressif au cours de la grossesse et atteint son acmé au terme et dans le post-partum immédiat.

### **2.1. Plaquettes**

Une diminution modérée du nombre de plaquettes est observée durant la grossesse. Cette diminution pourrait être liée à une dilution par augmentation du volume plasmatique mais aussi à une majoration de la thromolyse. Cette thrombopénie est compensée par une majoration de l'activité plaquettaire secondaire à la sur-expression de thromboxane A2.

### **2.2. Facteurs de la coagulation**

Les principaux acteurs de la coagulation plasmatique sont modifiés au cours de la grossesse. Le taux de facteur von Willebrand (vWF), indispensable à l'hémostase primaire, est multiplié par 3 ; le taux de fibrinogène est multiplié par 2 et les taux de facteurs VII, X et VIII sont également majorés.

Le facteur V ne varie pas et on observe une diminution modérée du facteur XIII.

### **2.3. Système anticoagulant naturel**

L'antithrombine est peu modifiée au cours de la grossesse, une légère diminution est cependant observée à proximité du terme.

La protéine S diminue progressivement jusqu'au terme et persiste en post-partum ; la protéine C est légèrement diminuée en fin de grossesse ; une résistance acquise à la protéine C est observée en raison de la majoration des facteurs VIII et X.

#### **2.4. Fibrinolyse**

Une hypofibrinolyse est observée durant la grossesse. Celle-ci, malgré une majoration du plasminogène, est liée à une diminution du tPA (activateur) et une augmentation du PAI-1 (inhibiteur) mais aussi du PAI de type 2 issu du placenta. Ces mécanismes induisent une majoration de production de thrombine et donc de fibrine.

La majoration du taux de DDi observée au cours de la grossesse est liée à cette formation excessive de fibrine induisant une fibrinolyse réactionnelle.



**AUTEUR : Nom : GARIN-BASTUJI**

**Prénom : Tristan**

**Date de Soutenance : 31/10/2018**

**Titre de la Thèse : Lien entre fibrinolyse et fibrinogénolyse dans l'hémorragie sévère du post-partum, une étude rétrospective**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation**

**DES + spécialité : DES Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : Hémorragie sévère post-partum ; D-Dimères ; FIBTEM A5 ; fibrinogène**

**Introduction :** L'hémorragie du postpartum (HPP), définie par un saignement >1000 mL est une cause prédominante de morbi-mortalité maternelle en majeure partie évitable. La sévérité de l'HPP est favorisée par la coagulopathie du per-partum liée à un excès de génération de thrombine et de plasmine qui se traduit par une fibrinogénolyse et une fibrinolyse.

L'hypofibrinogénémie, pouvant être estimée par thromboélastométrie (ROTEM, FIBTEM A5), est le point central de cette coagulopathie. La fibrinolyse, dont l'évaluation classique est longue dans ce contexte (D-Dimères, DDi) pourrait être évaluée par le FIBTEM A5 et ainsi guider un traitement anti-fibrinolytique. L'objectif principal de cette étude était de montrer la corrélation initiale entre fibrinolyse (DDi) et fibrinogénolyse (Fibrinogène, FIBTEM A5) dans l'HPP sévère.

**Matériels et méthodes :** Cette étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, concernait les patientes avec HPP sévère accouchant au CHU de Lille et bénéficiant avant tout traitement pro-coagulant, d'un bilan ROTEM et d'un dosage des DDi et du fibrinogène. Dans cette population, un groupe coagulopathe (C) (FIBTEM A5 ≤ 15 mm) et un groupe non coagulopathe (NC) (FIBTEM A5 > 15 mm) ont été identifiés. Le critère principal de jugement était la corrélation négative entre le taux de DDi et le taux de fibrinogène et l'amplitude du FIBTEM A5.

**Résultats :** 68 patientes ont été incluses dans l'étude, dont 34 dans le groupe C et 34 dans le groupe NC. L'âge médian était de 32,3 ans et l'âge gestationnel médian était de 39 semaines d'aménorrhée. Le volume initial médian de l'hémorragie était de 1400 mL [1200-1400] et le volume total de 1800 mL [1425-2290]. Une césarienne était réalisée chez 63,2% des femmes. La principale étiologie du saignement était l'atonie utérine (47,1%). Sur l'ensemble de la population, les DDi étaient significativement ( $P < 0,01$ ) corrélés au fibrinogène ( $Rho = -0,43$ ) et au FIBTEM A5 ( $Rho = -0,45$ ). Ces résultats étaient vérifiés dans le groupe C mais pas dans le groupe NC.

**Conclusion :** À la phase initiale des hémorragies sévères du post-partum chez les patientes présentant une coagulopathie, la fibrinogénolyse et la fibrinolyse semblent être liées. Une fibrinogénolyse et donc une fibrinolyse diagnostiquées rapidement grâce au FIBTEM A5 pourraient être utiles pour initier un traitement par acide tranexamique.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Benoît Tavernier**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe, Madame le Professeur Florence Richard, Madame le docteur Anne-Sophie Ducloy-Bouthors**