

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de l'utilisation de noradrénaline diluée dans  
l'hémorragie du post partum sévère : étude rétrospective à  
la Maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2024  
à 14:00 au pôle recherche

**Par Hugo MAISONNEUVE**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Max GONZALEZ-ESTEVEZ

---

# Avertissement

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

# Sigles

<b>HPP</b>	Hémorragie du post partum
<b>NATA</b>	<i>Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis</i>
<b>SFAR</b>	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>VVP</b>	Voie veineuse périphérique
<b>NAD</b>	Noradrénaline
<b>PSE</b>	Pousse seringue électrique
<b>UI</b>	Unités internationales
<b>IVD</b>	Intraveineuse direct
<b>CP</b>	Concentré plaquettaire
<b>CG</b>	Culots Globulaire
<b>PFC</b>	Plasma frais congelé
<b>BTIU</b>	Ballon de tamponnement intra utérin
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>SA</b>	Semaines d'aménorrhées
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aigue
<b>SI</b>	<i>Shock Index</i>

# Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire .....	4
Introduction.....	6
Matériel et méthodes .....	10
1 Design de l'étude.....	10
2 Protocole de prise en charge de l'HPP à Jeanne de Flandres .....	11
2.1 Description générale.....	11
2.2 Place des vasopresseurs .....	13
3 Extraction de données.....	13
4 Critères de jugement principal et secondaires.....	17
5 Analyse statistique.....	18
6 Ajustement .....	19
7 Cadre réglementaire.....	19
Résultats.....	20
1 Flowchart.....	20
2 Description des patientes à l'inclusion.....	21
2.1 Description générale de la population .....	21
2.2 Description par groupe .....	24
3 Analyse univariée .....	26
4 Comparaison entre les groupes après ajustement .....	27
Discussion .....	29
1 Principaux résultats .....	29
2 Discussion des résultats.....	29
2.1 Critère de jugement principal.....	29
2.2 Critères de jugement secondaires .....	31
3 A propos des caractéristiques maternelles.....	33
4 A propos du mode d'accouchement et d'anesthésie .....	34
5 Caractéristiques et prise en charge de l'HPP .....	34
6 Caractéristiques hémodynamiques .....	38
7 Forces et limites de notre études .....	40

8 Perspectives / significativité clinique.....	43
Conclusion.....	45
Listes des tables.....	46
Listes des figures.....	47
Références .....	48
Annexe .....	54

# Introduction

L'hémorragie du post-partum (HPP) est une des complications liées à l'accouchement les plus fréquentes en France et dans le monde [1]. Bien que la mortalité maternelle par hémorragie soit en nette baisse, elle reste dans la fourchette haute des pays européens et 95 % des décès par hémorragie seraient évitables, suggérant qu'une réduction est encore possible [2]. L'HPP constitue également une cause de morbidité maternelle sévère : anémie, ischémie hypophysaire pouvant nuire à la lactation, ischémie myocardique, hypotension orthostatique ou encore dépression du post-partum [3]. Sa prévention et son traitement constituent donc toujours un enjeu de santé publique majeur, d'autant plus que l'incidence à l'échelle mondiale est en augmentation ces dernières années [4]. En France, l'HPP se définit par une perte sanguine de plus de 500 ml dans les 24 heures suivant l'accouchement, quelle que soit la voie d'accouchement [5]. Cette complication concerne jusqu'à 10% des accouchements [6]. Le seuil de 1000 ml de pertes sanguines définit une HPP sévère, dont l'incidence est d'environ 2% [6,7].

Les quatre principales causes d'HPP sont : l'atonie utérine, les lésions de la filière génitale, les rétentions intra-utérines et les déficits en facteur de coagulation [8]. De même, de nombreux facteurs de risque d'HPP ont été identifiés, notamment la macrosomie, l'obésité, la grossesse multiple ou encore les antécédents de césarienne [9]. En 2018, le consensus du *Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis* (NATA), s'est attaché à proposer une prise en charge standardisée de l'HPP, comprenant la recherche et le traitement des principales causes d'HPP [7]. Ces recommandations proposent également d'adapter la prise en charge à la symptomatologie de l'HPP, notamment les signes précurseurs d'hypovolémie, comme la tachycardie.

L'HPP peut aboutir à la constitution d'un véritable choc hémorragique. Celui-ci se définit par une défaillance circulatoire liée à une quantité intravasculaire insuffisante de sang. Cela peut aboutir à une défaillance métabolique avec une inadéquation entre les besoins et l'apport en oxygène [10]. L'un des signes prépondérants de l'état de

choc est la survenue d'une hypotension [10]. Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), publiées en 2016 concernant la prise en charge du choc hémorragique, préconisent le maintien d'une pression artérielle moyenne (PAM) entre 60 et 65mmHg tant que le saignement n'est pas contrôlé[11]. Cette recommandation concorde également avec celle émise par le consensus de la NATA publiée en 2018, qui préconise le maintien d'une PAM entre 55 et 65mmHg tant que le saignement n'est pas contrôlé [7]. Enfin, les recommandations de la SFAR publiées en 2024 concernant l'optimisation hémodynamique per opératoire de l'adulte, recommandent d'éviter une PAM per opératoire inférieure à 60-70 mmHg [12]. Ces recommandations se basent notamment sur deux méta-analyses d'études observationnelles qui montrent une association forte entre hypotension per opératoire et complications postopératoire [13,14]. La prise en charge et la prévention de l'hypovolémie, de l'hypotension et de leurs conséquences est donc un enjeu majeur dans la prise en charge de l'HPP.

Durant la grossesse, le volume plasmatique augmente de 40 % et le volume globulaire augmente de 20 à 30 %. Ces modifications sont responsables d'une baisse du taux d'hémoglobine et d'une augmentation de la volémie [15]. La grossesse s'accompagne également d'une augmentation du débit cardiaque [15] et d'un état d'hypercoagulabilité, prédominant au 3<sup>ème</sup> trimestre [16]. Il est déjà démontré que le traitement initial de l'hypovolémie dans l'hémorragie aiguë est l'apport de solutés de remplissage vasculaire. Les recommandations de la SFAR préconisent l'utilisation en première intention de solutés de remplissage cristalloïdes [17]. Dans ce contexte, un des principaux enjeux lors de la correction de l'hypovolémie semble être de limiter la dilution des facteurs de coagulation [18,19]. L'anémie, aggravée par l'hémodilution, est elle-même pourvoyeuse de morbidité chez la femme enceinte : asthénie, dépression du post-partum et impact sur le lien mère/enfant [7].

En 2021, l'étude néerlandaise REFILL [20], est à notre connaissance, la seule étude prospective randomisée s'intéressant au remplissage optimal dans le contexte de l'HPP. Elle ne montre pas de supériorité d'une stratégie restrictive de remplissage (0,75 à 1 fois la quantité de saignement), en comparaison à une stratégie libérale (1,5 à 2 fois le volume de saignement). La stratégie libérale n'augmentait ni la quantité

transfusionnelle ni la survenue d'événements indésirables et n'altérerait pas plus les paramètres de coagulation. Hormis sur la nature du soluté, les données sont donc encore pauvres à ce jour sur les modalités du remplissage optimal dans l'HPP.

Par ailleurs, dans la prise en charge du choc hémorragique, il est suggéré de débiter un support hémodynamique par amines vasopressives en cas de persistance d'une hypotension malgré un remplissage vasculaire. La noradrénaline est actuellement la catécholamine de première intention dans le choc hémorragique [21]. Elle agit sur les récepteurs alpha et Bêta-1. Son action sur le récepteur alpha 1 entraîne une vasoconstriction périphérique aboutissant à une augmentation de la pression artérielle et à une vasoconstriction veineuse, augmentant le retour veineux et donc le débit cardiaque. De par la demi-vie courte de la noradrénaline, son mode d'administration idéal est la perfusion continue [22]. Cependant, les connaissances sur l'utilisation de la noradrénaline se basent en grande partie sur des études réalisées dans le contexte du sepsis et du choc septique, la littérature concernant le choc hémorragique étant moins riche [23]. En 2017, l'étude IMPRESS, a randomisé de façon multicentrique 298 patients considérés à risque de complications postopératoires, en deux groupes [24] : un groupe interventionnel, traité par une perfusion continue de noradrénaline diluée (10 µg/mL) avec une cible de pression artérielle systolique (PAS) de  $\pm 10\%$  de la PAS de base, et un groupe contrôle, traité par des bolus d'éphédrine en cas de PAS < 80 mmHg ou en cas de chute de la PAS de plus de 40 %. Ce travail a démontré un bénéfice en faveur du groupe interventionnel avec une diminution significative des dysfonctions d'organes à un mois de la chirurgie. Cette étude laisse penser qu'une stratégie de contrôle tensionnel par perfusion continue prophylactique de noradrénaline pourrait être envisagée comme stratégie de première intention, d'autant plus que l'administration de noradrénaline sur voie veineuse périphérique (VVP) dans ce travail n'était pas associée à plus d'événements indésirables. Cependant, cette étude concernait une population non obstétricale.

En anesthésie obstétricale, l'utilisation de la noradrénaline a majoritairement été étudiée dans le contexte de la césarienne sous rachianesthésie, notamment en comparaison à la phényléphrine. Il a été démontré une non-infériorité de la noradrénaline pour le management tensionnel [25], avec la survenue de moins de bradycardie et d'altération du débit cardiaque, ainsi qu'une gestion plus précise de la

pression artérielle que la phényléphrine [26]. Dans le contexte d'HPP, la littérature manque néanmoins de données sur l'utilisation de la noradrénaline. Le consensus de la NATA recommande, en cas d'hypotension, l'utilisation de noradrénaline si la tachycardie est prédominante, et d'éphédrine en cas de normocardie prédominante (FC < 100 bpm) [7]. Cependant, ces recommandations, de grade 1C, se basent sur des études réalisées dans le contexte de césariennes sous rachianesthésie [27,28].

Les objectifs de notre étude étaient donc de déterminer si l'utilisation de noradrénaline diluée en perfusion continue au cours d'une HPP sévère permettait d'améliorer la stabilité hémodynamique chez la mère, et de réduire la quantité de remplissage vasculaire totale ou la quantité de transfusion sanguine.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique. Nous avons inclus des patientes ayant accouché à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 31 décembre 2023.

Les patientes incluses devaient avoir présenté une hémorragie du post partum sévère (définie par un saignement  $\geq 1000$  ml), ayant nécessité l'utilisation de sulprostone.

Les patientes pouvaient avoir accouché par voie basse ou par césarienne, sous anesthésie périmédullaire ou sous anesthésie générale.

Nous avons distingué deux groupes de patientes ;

- Un groupe comprenant les patientes ayant reçu de la noradrénaline dans le cadre de la prise en charge de l'HPP sévère (= groupe « Utilisation de NAD »).
- Un groupe comprenant les patientes n'ayant pas reçu de noradrénaline dans le cadre de la prise en charge de l'HPP sévère (= groupe « Pas d'utilisation de NAD »).

La noradrénaline diluée devait avoir été administrée en perfusion continue au pousse-seringue électrique (PSE) à la concentration de 16  $\mu\text{g/ml}$ . À noter que les patientes pouvaient avoir reçu d'autres vasopresseurs, quel que soit le groupe d'inclusion.

Nous avons exclu les patientes présentant une hémorragie du post-partum primaire au cours d'une césarienne programmée, car le protocole à la maternité de Jeanne de Flandre prévoit déjà l'utilisation d'un vasopresseur de façon systématique. En cas d'hémorragie secondaire, en postopératoire immédiat ou à distance, ces patientes n'étaient plus exclues, car les vasopresseurs étaient habituellement arrêtés à ce moment-là.

## **2 Protocole de prise en charge de l'HPP à Jeanne de Flandres**

### **2.1 Description générale**

La définition retenue dans notre centre pour l'HPP était une hémorragie de plus de 500 ml survenant dans les 24 heures suivant l'accouchement. Pour faciliter le diagnostic, le protocole prévoyait l'utilisation d'un sac de recueil mis en place de façon systématique, immédiatement après l'accouchement (annexe 1).

Une fois le diagnostic d'HPP posé, les premières étapes de la prise en charge consistaient à prévenir l'obstétricien(ne), l'anesthésiste, l'infirmier(e) anesthésiste et un(e) deuxième sage-femme. Il convenait ensuite de mettre en place une 2<sup>ème</sup> VVP après s'être également assuré du bon fonctionnement de la première, posée en début de prise en charge en salle de naissance. Une feuille de réanimation des HPP était également tenue, avec notamment report de l'heure du début.

La prise en charge initiale comprenait la réalisation de gestes techniques, à effectuer de façon chronologique si persistance de l'hémorragie :

1. Délivrance placentaire et révision utérine
2. Sondage urinaire à demeure
3. Vérification de la rétraction utérine et massage utérin
4. Vérification du col et des voies génitales sous valves
5. Massage utérin

Concernant les moyens médicamenteux utérotoniques, de façon systématique, 5 unités internationales (UI) d'Ocytocine étaient administrées en intraveineuse directe (IVD) dans le cadre de la délivrance dirigée. Si le diagnostic d'HPP était posé, 5 UI étaient de nouveau administrées, suivies de 20 UI sur 20 minutes dans 250 ml de Sérum physiologique.

Si le saignement persistait après 20 min ou si la dose d'ocytocine dépasse 35UI, il était préconisé de passer à l'utérotonique de seconde ligne, le sulprostone. Une première ampoule de 500 µg était administrée au PSE sur 60 minutes : 250 µg sur 20 minutes puis 250 µg sur 40 minutes.

Une deuxième ampoule de 500 µg diluée de la même façon était ensuite administrée sur 12 heures. L'administration d'une troisième ampoule, sur 12 heures, pouvait être discutée. En cas de persistance de l'hémorragie 30min après le début du sulprostone, il était préconisé de passer aux lignes suivantes de la prise en charge. A noter qu'en cas de mise en place d'un ballon de tamponnement intra-utérin (BTIU), le sulprostone était poursuivi.

Concernant la prise en charge réanimatoire, qui concernait principalement l'équipe d'anesthésie, elle débutait par le recueil des informations concernant le groupe sanguin et les RAI. Une surveillance des constantes vitales était instaurée : scope, tension artérielle automatisée, saturation pulsée en oxygène, associée à un réchauffement cutané externe et à la mise en place d'une oxygénothérapie au masque.

La volémie était contrôlée par l'administration de Ringer-Lactate. L'anémie était contrôlée par la réalisation d'HémoCue®, avec un objectif d'hémoglobine > 8 g/dl tant que l'hémorragie n'était pas contrôlée.

Pour le contrôle de la coagulation, il pouvait être réalisé un temps de coagulation sur tube sec et éventuellement avoir recours aux tests visco-élastiques, disponible sur place à Jeanne de Flandre (ROTEM®). L'acide tranexamique pouvait être administré à la posologie de 1 g dès 500 ml de pertes sanguines, répétés à 30 minutes si le saignement n'était pas contrôlé. Si le taux de plaquettes était inférieur à 50 000/mm<sup>3</sup>, le protocole préconisait l'administration d'un concentré plaquettaire (CP). Les culots globulaires (CG) et le plasma frais congelé (PFC) pouvaient être administrés au ratio de 1.1.

Enfin, l'administration de facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN®), pouvait être discutée si persistance d'un état d'hypocoagulabilité malgré la correction d'une éventuelle acidose, hypothermie, hypocalcémie, thrombopénie ou hypofibrinogénémié.

En seconde ligne, la prise en charge était à adapter à l'hémodynamique, à la cinétique du saignement et au contexte de la prise en charge. Si l'hémodynamique était stable, en cas d'échec du sulprostone et que le débit du saignement le permettait, un BTIU

était mis en place. Son bon positionnement était évalué régulièrement par échographie et il était laissé en place entre 4 et 12 heures suivant l'évolution. Toujours en situation d'hémodynamique stable mais en cas d'échec du BTIU, en cas de plaie vaginale ou d'hématome pelvi-génital, en cas de saignement d'origine hypogastrique, l'embolisation pouvait être envisagée, en tenant compte du délai nécessaire à l'organisation et à la réalisation du geste.

Si l'HPP survenait en cours de césarienne, il était possible d'envisager, même dans l'urgence, le recours au Cell saver (système de récupération du sang péri opératoire).

Dans ce contexte, la prise en charge pouvait être chirurgicale, par des gestes adaptés à l'hémodynamique, allant des ligatures vasculaires jusqu'à l'hystérectomie d'hémostase.

## **2.2 Place des vasopresseurs**

Le protocole ne prévoyait pas l'utilisation de vasopresseurs dans la prise en charge de l'HPP. Cette décision était donc laissée à la discrétion de l'équipe d'anesthésie présente au moment de l'HPP, en fonction de la situation clinique.

## **3 Extraction de données**

Tout d'abord, nous avons déterminé un intervalle de temps pendant lequel nous allions effectuer notre recueil, et nous avons convenu que nous ne nous intéresserions qu'à la période s'étendant entre le début de l'HPP, rapporté sur DIANE® par l'équipe d'anesthésie (logiciel dédié au suivi anesthésique et à la réalisation de la consultation d'anesthésie), et la fin de la perfusion de la première ampoule de sulprostone, délai au-delà duquel le saignement était considéré comme contrôlé ou nécessitant une prise en charge autre, par exemple un transfert de la patiente.

Nous avons fixé un seuil de PAM à 60 mmHg pour définir l'hypotension dans notre étude, en nous basant sur trois recommandations :

- Celle de la déclaration de consensus du NATA, publiée en 2018 [7], qui concerne la gestion du capital sanguin des patientes en gynécologie-obstétrique et qui suggère le maintien d'une PAM entre 55 et 65 mmHg tant que le saignement n'est pas contrôlé

- Les recommandations de la SFAR concernant la prise en charge du choc hémorragique [11], datant de 2016, qui préconisent le maintien d'une PAS en 80 et 90 mmHg ou d'une PAM entre 60 et 65 mmHg tant que le saignement n'est pas contrôlé
- Celles émises par la SFAR en 2024, concernant l'optimisation hémodynamique péri opératoire chez l'adulte [12]. Il y est recommandé d'éviter un niveau de PAM inférieur à 60-70 mmHg chez les patients non hypertendus chroniques afin de diminuer la morbidité postopératoire.

Le seuil définissant la tachycardie a été fixé à 100 bpm, seuil généralement retenu chez l'adulte et notamment retenu par la déclaration de consensus NATA en 2018 [7], comme signe d'hypovolémie.

Les données concernant les patientes ont été recueillies de façon rétrospective à partir de trois des principaux logiciels utilisés au CHU de Lille :

Sur DIANE®, nous avons recueilli les données saisies manuellement par l'équipe d'anesthésie au cours de l'HPP sur la feuille de suivi d'intervention, ainsi que les données de la consultation préanesthésique, à savoir :

- Quantité totale de saignement
- Quantité totale de remplissage vasculaire
- Quantité de cristalloïdes administrée
- Quantité de colloïdes administrée
- Nombre de CG, CP, PFC administrés
- Acide tranexamique et calcium reçus.
- Heure du début de l'HPP
- Heure du début de l'administration de sulprostone et heure de fin de l'administration de la première ampoule.
- Heure du début de la noradrénaline.
- Quantité d'autres catécholamines reçues
- Durée de l'HPP
- Poids et Indice de masse corporelle (IMC) de la patiente avant grossesse.

- Âge de la patiente
- Année de survenue de l'HPP

Concernant les données hémodynamiques, celles-ci étaient enregistrées automatiquement par le logiciel DIANE® et ont été extraites manuellement dans un second temps :

- Mesure de PAM, effectuées de façon intermittente par un brassard oscillométrique huméral.
- Mesure de la FC, effectuée par un électrocardiogramme continue et/ou par oxymétrie pulsée

De même, la quantité de noradrénaline diluée reçue au PSE au cours de l'HPP était recueillie manuellement, au cours de l'intervalle prédéfini (cf. supra)

A partir du recueil de ces valeurs, nous avons calculé manuellement dans cet intervalle :

- La PAM moyenne
- La durée cumulée d'hypotension
- La proportion de temps passé avec une hypotension
- La FC moyenne
- La durée cumulée de tachycardie
- La proportion de temps passé avec une tachycardie
- Le nombre de mesures automatiques de Pression artérielle
- Le temps moyen entre chaque mesure automatique de Pression artérielle

Sur SILLAGE®, le principal logiciel utilisé au CHU de Lille pour la gestion informatisée des dossiers patients et des prescriptions, nous avons recueilli les informations disponibles dans le compte rendu d'accouchement, le compte rendu d'hospitalisation et les résultats biologiques :

- La date et l'heure d'accouchement
- Le terme en semaines d'aménorrhées (SA)
- Le poids de naissance du nouveau-né
- La voie d'accouchement, par césarienne ou par voie basse

- Le type d'anesthésie utilisé pour l'accouchement et pour l'HPP (anesthésie générale ou anesthésie périmédullaire).
- Les différents facteurs de risque d'HPP : macrosomie, plaie de la filière génitale, grossesse multiple, antécédents de césarienne et d'HPP, obésité, délivrance dirigée, rétention placentaire, malposition fœtale et fièvre pendant le travail.
- L'administration de FERINJECT® (fer parentéral) après l'HPP, en suites de naissance
- Le taux d'hémoglobine minimale au cours de l'hospitalisation de la patiente en suites de naissance
- Le taux d'hématocrite mesuré au laboratoire, associé à ce taux d'hémoglobine minimal

Enfin, à partir des données disponibles sur le logiciel dédié à la transfusion eTRACELINE®, nous avons recueilli manuellement la quantité totale de transfusion reçue au cours du séjour de la patiente à la maternité, incluant la salle de naissance, le bloc obstétrical, la salle de réveil et les suites de naissance, concernant, les CG, CP et PFC.

## 4 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était la durée cumulée de l'hypotension.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- L'incidence de l'hypotension
- La PAM moyenne
- La FC moyenne
- Le pourcentage de temps sous le seuil d'hypotension
- Le pourcentage de temps passé avec une tachycardie
- La quantité totale de remplissage vasculaire reçu
- La quantité totale de CG reçus
- L'hémoglobine minimale per et post-HPP

## 5 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'association entre le groupe de traitement et les différents outcomes quantitatifs a été évalué à l'aide d'un modèle de régression linéaire avec et sans ajustement sur les facteurs de confusion (le type d'anesthésie, le mode d'accouchement et la quantité de saignement).

Les différences de moyennes entre les deux groupes (noradrénaline vs pas de noradrénaline) et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été dérivées des modèles comme taille d'effet.

L'association entre le groupe de traitement et la présence d'hypotension a été évaluée à l'aide d'un modèle logistique, avec et sans ajustement sur les facteurs de confusion (le type d'anesthésie, le mode d'accouchement et la quantité de saignement). Les odd ratios ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % issus des modèles ont été rapportés comme mesure de taille d'effet.

Aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives avec un effectif < 8 pour l'une des modalités.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS

(SAS Institute version 9.4).

## **6 Ajustement**

Nous avons ajusté nos analyses sur le mode d'anesthésie afin d'éviter un facteur confondant lié à l'effet hémodynamique secondaire à la vasoplégie induite par les hypnotiques utilisés en anesthésie générale [29]. De même, l'anesthésie neuraxiale, dont la réalisation est responsable d'un bloc sympathique, peut induire une hypotension [30].

Nous avons également réalisé un ajustement sur la voie d'accouchement, notamment car les césariennes sont plus à risque de saignement que l'accouchement par voie basse [31].

Nous avons aussi effectué un ajustement sur la quantité totale de saignement afin d'éviter le biais représenté par une différence de gravité entre nos deux groupes de patientes.

## **7 Cadre réglementaire**

Conformément au RGPD, l'étude a été déclarée au délégué à la protection des données du CHU de Lille, et a été intégrée dans son registre de traitement sous la référence DEC23-194.

# Résultats

## 1 Flowchart

Avec l'outil de requêtes du logiciel DIANE®, nous avons pu identifier 371 patientes ayant nécessité l'utilisation de sulprostone, en dehors du contexte peropératoire de césarienne programmée, entre 2018 et 2023. Parmi ces patientes, 206 présentaient des critères d'exclusion.

Les principales causes d'exclusion étaient l'utilisation de noradrénaline avant le début de l'HPP (N=86), un saignement inférieur à 1000 ml (N=53), des données recueillies uniquement en dehors de l'intervalle de temps prédéfinis (N=52) ou l'absence de données hémodynamiques (N=15) (figure 1).

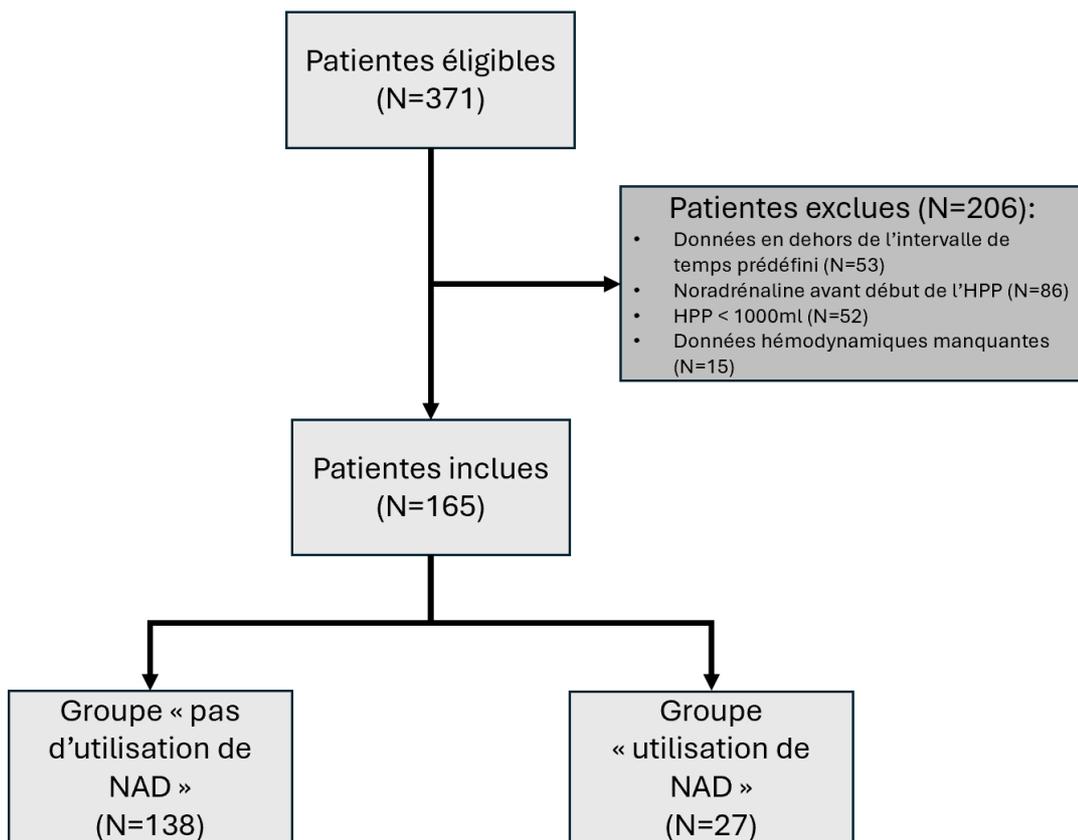


Figure 1 : flowchart

## 2 Description des patientes à l'inclusion

### 2.1 Description générale de la population

Les patientes incluses dans notre étude étaient âgées en moyenne de 31 ans, elles avaient un poids moyen avant grossesse de 72 kg, correspondant à un IMC médian de 25 kg/m<sup>2</sup> [22 ; 30]. Le terme médian était de 40 SA [38 ; 41] et le poids de naissance médian de l'enfant était de 3500 g [3120 ; 3890]. 144 patientes ont accouché par voie basse (87,8 %), 19 patientes ont accouché par césarienne (11,6 %) et 19 patientes présentaient une grossesse gémellaire (11,5 %).

Concernant le mode d'anesthésie, 138 patientes ont accouché sous anesthésie périmédullaire (84,7%), 25 patientes ont bénéficié d'une anesthésie générale (15,3 %) au cours de la période d'intérêt.

En ce qui concerne les HPP et leur prise en charge, la durée médiane était de 77 [70 ; 91] minutes et le saignement médian était de 1350 [1200 ; 1600] ml. Les patientes ont reçu une quantité médiane de 1500 [1000 ; 1500] ml de soluté de remplissage vasculaire.

La durée médiane entre chaque prise tensionnelle était de 4,6 min [3,5 ; 6,1].

De l'EXACYL® (acide tranexamique) a été utilisé chez 137 patientes (83 %). 131 patientes ont reçu au moins une administration de calcium (79 %). 51 patientes ont reçu du Fibrinogène (31 %). 49 patientes ont été transfusées d'au moins un CGR pendant l'HPP et en suite de naissance (30 %). Enfin, 37 patientes ont reçu au moins une dose d'éphédrine (22 %).

Concernant les facteurs de risque d'HPP, les plus communément retrouvés étaient les plaies de la filière utéro vaginale (50 %), l'obésité (26,5 %) et la macrosomie (19 %). L'ensemble des caractéristiques descriptives de la population est résumé dans la table 1.

**Table 1 : descriptif de la population**

Caractéristiques maternelles et fœtales	Résultats
Age de la mère	30,9 +/- 5,3
Poids de la mère avant grossesse (kg)	72,0 +/- 15,1
IMC de la mère avant grossesse (kg/m2)	25 [22 ; 30]
Poids de naissance de l'enfant (g)	3459 +/- 672,9
Terme au moment de l'accouchement (SA)	40 [38 ; 41]
Année d'accouchement :	
2018	25 (15,2%)
2019	13 (7,9%)
2020	20 (12,1%)
2021	27 (16,4%)
2022	23 (13,9%)
2023	57 (34,5%)
Caractéristiques obstétricales et anesthésiques	
Mode d'accouchement :	
Accouchement par voie basse	144 (87,8%)
Césarienne	19 (11,6%)
Mode d'anesthésie :	
Anesthésie périmédullaire	138 (84,7%)
Anesthésie générale	25 (15,3%)
Facteurs de risque d'HPP	
Plaie de la filière utéro-vaginale	82 (50 %)
Obésité	43 (26,5 %)
Macrosomie	31 (19 %)
Grossesse multiple	21 (12,8 %)
Hypertension artérielle	6 (3,7 %)
Antécédent d'HPP	13 (7,9 %)
Antécédent de césarienne	9 (5,5 %)
Position irrégulière du fœtus	12 (7,3 %)
Travail prolongé	8 (4,9 %)
Rétention placentaire	6 (3,7 %)
Délivrance dirigée	3 (1,8 %)



## 2.2 Description par groupe

L'âge maternel moyen était de  $30,8 \pm 5,3$  ans dans le groupe « pas d'utilisation de NAD » contre  $31,1 \pm 5,5$  ans dans le « utilisation de NAD ». L'IMC médian était de 26 [22 ;30] kg/m<sup>2</sup> dans le groupe « pas d'utilisation de NAD » contre 25 [22 ;30] kg/m<sup>2</sup> dans le groupe « utilisation de NAD ». Le poids de naissance moyen était de  $3514 \pm 627$  grammes dans le groupe « pas d'utilisation de NAD » et de  $3180 \pm 830$  grammes dans le groupe « utilisation de noradrénaline ». Le terme médian était de 40 SA [39 ;41] dans le groupe « pas d'utilisation de NAD », similaire à celui du groupe « utilisation de NAD » qui était de 40 SA [38 ;40]. Une majorité de patientes ont accouché en 2023 dans les deux groupes, cependant la part de naissance en 2023 était plus importante dans le groupe « utilisation de NAD que dans le groupe « pas d'utilisation de NAD » (63 % contre 29 %).

92 % des patientes du groupe « pas d'utilisation de NAD » ont accouché par voie basse contre seulement 63 % dans le groupe « utilisation de NAD ». L'anesthésie périmédullaire était le mode d'anesthésie le plus représenté (86 % dans le groupe « pas d'utilisation de NAD » contre 74 % dans le groupe « utilisation de NAD »).

La durée médiane d'HPP était de 78 min [70 ; 92] dans le groupe « pas d'utilisation de » NAD contre 76 min [63 ; 90] dans le groupe « utilisation de NAD ». La quantité médiane de saignement totale était plus importante dans le groupe « utilisation de NAD », à savoir 1500 [1300 ; 1810] mL contre 1300 [1165 ; 1600] mL dans le groupe « pas d'utilisation de NAD ». 25 % des patientes du groupe « utilisation de NAD » (N=7) ont reçu au moins une dose d'éphédrine contre 22 % (N=30) dans le groupe « pas d'utilisation de NAD ». Enfin, la fréquence médiane de mesure tensionnelle intermittente était de 4,7 min [3,9 ; 6,2] dans le groupe « pas d'utilisation de NAD contre 3,3 min [2,7 ; 4] dans le groupe « utilisation de NAD ».

Les patientes ayant reçu de la NAD en ont reçu une quantité médiane de 231 [137 ; 370] µg.

L'ensemble des données descriptives par groupes sont résumées dans la table 2

**Table 2 : données descriptives par groupe**

Caractéristiques maternelles et fœtales	Pas d'utilisation de NAD (N=138)	Utilisation de NAD (N=27)
Age de la mère	30,8 ± 5,3	31,1 ± 5,5
Poids de la mère avant grossesse (kg)		
IMC de la mère avant grossesse (kg/m <sup>2</sup> )	26 [22 ; 30]	25 [22 ; 30]
Poids de naissance de l'enfant (g)	3514 ± 627	3180 ± 830
Terme au moment de l'accouchement (SA)	40 [39 ; 41]	40 [38 ; 40]
Année d'accouchement :		
2018	24 (17 %)	1 (4 %)
2019	11 (8 %)	2 (7 %)
2020	19 (14 %)	1 (4 %)
2021	25 (18 %)	2 (7 %)
2022	19 (14 %)	4 (15 %)
2023	40 (29 %)	17 (63 %)
<b>Caractéristiques obstétricales</b>		
Mode d'accouchement :		
Accouchement voie basse	127 (92 %)	17 (63 %)
Césarienne	9 (0,7 %)	10 (37 %)
Mode d'anesthésie :		
Anesthésie périmédullaire	118 (86%)	20 (74%)
Anesthésie générale	18 (13%)	7 (26%)
<b>Caractéristiques et prise en charge de l'HPP</b>		
Durée de l'HPP (min)	78 [70 ; 92]	76 [63 ; 90]
Saignement total (ml)	1300 [1165 ; 1600]	1500 [1300 ; 1810]
Remplissage vasculaire total (ml)	1500 [1000 ; 1500]	1500 [1500 ; 2000]
Patientes transfusées en CGR	35 (25 %)	14 (52 %)
Patiente ayant reçu de l'acide tranexamique	30 (22 %)	7 (25 %)
Taux d'hémoglobine minimal en suite de naissance (g/dl)	8,4 [7,5 ; 9,5]	8,2 [7,3 ; 9,3]
<b>Caractéristiques hémodynamiques maternelles</b>		
Fréquence de mesure de tension artérielle	4,7 [3,9 ; 6,2]	3,3 [2,7 ; 4]
PAM :		
Patientes ayant présentée une hypotension	47 (34 %)	24 (89 %)
PAM (mmHg)	86,4 ± 12,1	77,3 ± 9,7
Durée cumulée d'hypotension (min)	0 [0 ; 4]	8 [3 ; 14]
Proportion du temps de l'HPP passé avec une hypotension	0 [0 ; 0,05]	0,09 [6 ; 0,19]
Fréquence cardiaque :		
Patiente ayant présentée tachycardie	106 (77%)	19 (70%)
FC (bpm)	96 [85 ; 111]	91 [78 ; 100]
Durée cumulée de tachycardie (min)	25,5 [3 ; 66]	6 [0 ; 29]
Proportion du temps de l'HPP passé avec une tachycardie	0,3 [0 ; 0,9]	0,1 [0 ; 0,4]

### 3 Analyse univariée

Nous retrouvons une différence significative entre les groupes concernant (table 3) :

- L'incidence de l'hypotension ( $p < 0,0001$ )
- La PAM moyenne ( $p = 0,0003$ )
- La durée cumulée d'hypotension ( $p < 0,0001$ )
- La proportion de l'HPP passé en hypotension ( $p < 0,0001$ )
- La quantité totale de remplissage ( $p = 0,0006$ )
- Le nombre de CGR reçus ( $p = 0,0067$ )
- La durée cumulée de tachycardie ( $p = 0,0375$ )
- La proportion de l'HPP passé en tachycardie ( $p = 0,0380$ )

**Table 3 : Analyse univariée**

Variables	Pas d'utilisation de NAD (N=138)	Utilisation de NAD (N=27)	p Value
Saignement total (ml)	1300 [1165 ; 1600]	1500 [1300 ; 1810]	NA
Remplissage vasculaire total (ml)	1500 [1000 ; 1500]	1500 [1500 ; 2000]	<b>p = 0,0006</b>
Patientes transfusées :			
CGR	35 (25 %)	14 (52 %)	<b>p = 0,0067</b>
Hémoglobine minimale en suites de naissance	8,4 [7,5 ; 9,5]	8,2 [7,3 ; 9,3]	p = 0,3316
Patientes ayant présenté une hypotension			
PAM (mmHg)	86,4 ± 12,1	77,3 ± 9,7	<b>p = 0,0003</b>
Durée cumulée d'hypotension	0 [0 ; 4]	8 [3 ; 14]	<b>p &lt; 0,0001</b>
Proportion de temps passé avec hypotension	0 [0 ; 0,05]	0,09 [0,06 ; 0,19]	<b>p &lt; 0,0001</b>
Fréquence cardiaque :			
FC (bpm)	96 [85 ; 111]	91 [78 ; 100]	p = 0,0916
Durée cumulée de tachycardie	25,5 [3 ; 66]	6 [0 ; 29]	<b>p = 0,0375</b>
Pourcentage de temps passé avec tachycardie	0,3 [0 ; 90]	10 [0 ; 40]	<b>p = 0,0380</b>

## 4 Comparaison entre les groupes après ajustement

Après ajustement sur le mode d'anesthésie, le mode d'accouchement et la quantité totale de saignement, nous retrouvons de manière significative dans le groupe « utilisation de NAD » :

- Une incidence de l'hypotension plus élevée (89 % vs 34 %,  $p = 0,0002$ )
- Une PAM moyenne plus basse (77 vs 86 mmHg,  $p = 0,0008$ )
- Une durée cumulée d'hypotension plus longue (8 vs 0 minutes,  $p < 0,0001$ )
- Un pourcentage de temps passé en hypotension plus élevé durant la période d'intérêt (9 vs 0 %,  $p < 0,0001$ )

Il existait une tendance quasi-significative à un volume de remplissage vasculaire plus élevé ( $p = 0,53$ ) et une tendance non significative à davantage de recours à la transfusion au cours de l'hospitalisation (52 vs. 25 %,  $p = 0,09$ ) dans le groupe « utilisation de NAD ».

La FC moyenne, la durée cumulée de tachycardie et la proportion de tachycardie étaient similaires dans les deux groupes (Table 4)

**Table 4 : Comparaison après analyse multivariée**

Variables	Pas d'utilisation de NAD (N=138)	Utilisation de NAD (N=27)	p Value
Saignement total (ml)	1300 [1165 ; 1600]	1500 [1300 ; 1810]	NA
Remplissage vasculaire total (ml)	1500 [1000 ; 1500]	1500 [1500 ; 2000]	p = 0,053
Patientes transfusées en CGR	35 (25 %)	14 (52 %)	p = 0,09
Taux d'hémoglobine minimal en suite de naissance (g/dl)	8,4 [7,5 ; 9,5]	8,2 [7,3 ; 9,3]	p = 0,99
<b>PAM :</b>			
Patientes ayant présentée une hypotension	47 (34%)	24 (89%)	<b>p = 0,0002</b>
PAM (mmHg)	86 ±12,1	77 ± 9,7	<b>p = 0,0008</b>
Durée cumulée d'hypotension	0 [0 ; 4]	8 [3 ; 14]	<b>p &lt;0,0001</b>
Proportion de temps passé avec une hypotension	0 [0 ; 0,05]	0,09 [0,06 ; 0,19]	<b>p &lt;0,0001</b>
<b>Fréquence cardiaque :</b>			
FC (bpm)	96 [85 ; 111]	91 [78 ; 100]	p = 0,31
Durée cumulée de tachycardie (min)	25,5 [3 ; 66]	6 [0 ; 29]	p = 0,15
Proportion de temps de l'HPP passé avec une tachycardie	0,3 [0 ; 0,9]	0,1 [0 ; 0,4]	p = 0,12

**Table 5 : Odd Ratio de survenue d'une hypotension dans le groupe « utilisation de NAD », après ajustement sur le mode d'anesthésie, la voie d'accouchement et la quantité totale de saignement**

Variable	Odd Ratio	Intervalle de confiance à 95%	
Survenue d'une hypotension	11,839	3,285	42,669

# Discussion

## 1 Principaux résultats

L'objectif principal de notre étude était de déterminer si l'utilisation de noradrénaline diluée en perfusion continue au cours d'une HPP sévère permettait d'améliorer la stabilité hémodynamique chez la mère.

Après ajustement, nous avons mis en évidence que les patientes ayant reçu de la noradrénaline avaient présenté une PAM moyenne plus basse, plus d'hypotension, et des durées cumulées d'hypotension plus longues.

Concernant les autres critères, après ajustement, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

## 2 Discussion des résultats

### 2.1 Critère de jugement principal

Concernant le critère de jugement principal, nos résultats ne sont pas ceux auxquels nous nous attendions. En effet, la noradrénaline agit sur le système nerveux central par action directe et majoritairement sur les récepteurs adrénérgiques alpha. Cette action va être responsable d'une augmentation du retour veineux, secondaire à une vasoconstriction par contraction du muscle lisse des fibres vasculaires, qui devrait avoir pour conséquence une augmentation de la pression artérielle [22,23]. Dans une moindre mesure, la noradrénaline agit également sur les récepteurs adrénérgiques bêta, qui pourraient donc être responsables d'un effet chronotrope et inotrope positif, même si cet effet n'a été bien documenté que dans le cadre du choc septique [23,32].

La noradrénaline est positionnée comme vasoconstricteur de première intention dans la réanimation des états de choc septique et hémorragique [11]. Ces recommandations reposent notamment sur la survenue de moins d'effets indésirables liés à l'utilisation de noradrénaline en comparaison à d'autres vasopresseurs, comme la dopamine, qui est pourvoyeuse de plus d'arythmie [21].

Des études expérimentales sur des modèles animaux ont déjà montré un bénéfice de l'utilisation de noradrénaline dans le choc hémorragique sur la survie [33–35]. En 2015, Harrois et al. mettaient en évidence un bénéfice à l'utilisation de noradrénaline pour réduire la quantité de remplissage et la quantité totale de saignement dans une étude expérimentale menée sur des souris avec un choc hémorragique non contrôlé, en comparaison à une stratégie de remplissage vasculaire exclusif, pour un objectif de PAM de 60 mmHg [36]. Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans le cadre d'essai clinique ; l'impact clinique de l'utilisation de la noradrénaline dans le contexte d'hémorragie n'est donc pas clairement établi.

Chez l'Homme, dans le choc hémorragique, l'utilisation de noradrénaline est principalement documentée dans le contexte de choc hémorragique d'origine traumatique. En 2022, Gauss et al., dans le contexte de choc hémorragique secondaire à un traumatisme contondant, suggéraient que la mise en route précoce de noradrénaline n'était pas associée à une surmortalité à 24h et en hospitalisation [37]. La littérature semble donc aller dans le sens d'une utilisation précoce de la noradrénaline dans ce contexte afin de prévenir les conséquences de l'hypovolémie, sans constituer une thérapeutique de substitution aux mesures visant à contrôler l'hémorragie [23]. En chirurgie orthopédique, Chen et al., ont réalisé en 2023 une étude prospective randomisée monocentrique sur 120 patients opérés d'une arthroplastie totale de genou sans garrot. Cette étude mettait en évidence une réduction significative de la quantité de saignement per opératoire chez des patients ayant reçu de la noradrénaline diluée (40 µg/ml) en préventif en comparaison à des patients ayant reçu une perfusion de SSI en placebo [38].

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'études récentes portant sur l'utilisation de noradrénaline dans le contexte de l'HPP. En anesthésie obstétricale, l'utilisation de noradrénaline est surtout documentée dans le contexte de césariennes sous rachianesthésie. Elle a notamment déjà fait preuve de sa non-infériorité par rapport à la phényléphrine pour prévenir l'hypotension liée à l'anesthésie périmédullaire en césarienne [25,27]. De même Wang et al., en 2018, ont publié une étude mettant en évidence que la noradrénaline permettait un management tensionnel plus précis que la phényléphrine [26]. Toujours dans le même contexte, une étude de Kgan Kee et al., publiée en 2018, montrait également que l'utilisation de noradrénaline diluée (5 µg/ml)

en perfusion continue en prophylaxie, était efficace pour diminuer l'incidence de l'hypotension et permettait une meilleure stabilité tensionnel que l'utilisation de bolus itératifs de noradrénaline [39].

Dans un autre domaine, la chirurgie de la hanche chez le sujet âgé, une étude prospective randomisée en double aveugle par Kim et al., publiée en 2023, montrait que l'utilisation d'une perfusion continue de noradrénaline diluée (10 µg/ml) était efficace pour prévenir la survenue d'épisodes d'hypotension (PAM < 65mmHg) [40].

Ainsi, ces études allaient plutôt à l'encontre de nos résultats. Cependant, la noradrénaline y était débutée de façon préventive, avant la survenue d'un épisode d'hypotension, ce qui diffère des conditions de notre étude.

## **2.2 Critères de jugement secondaires**

Après ajustement, notre étude ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la quantité totale de remplissage vasculaire reçue. Les données disponibles dans la littérature à ce sujet sont variables. Par exemple, l'étude de Kim et al. concernant la chirurgie de hanche chez la personne âgée mettait en évidence une quantité totale de remplissage moins importante chez les patients avec une perfusion continue de noradrénaline diluée [40].

Une autre étude monocentrique en double aveugle, publiée en 2020 ne retrouvait pas de différence significative entre la quantité totale de remplissage, à tout moment de la prise en charge, dans un groupe ayant reçu un remplissage vasculaire et de la noradrénaline d'emblée et un groupe ayant reçu un remplissage vasculaire exclusif jusqu'à 30 ml/kg, dans le contexte de choc septique [41].

Encore une fois, la littérature manque de données en anesthésie obstétricale et ces données concernent l'utilisation de noradrénaline dans d'autres contextes où les mécanismes responsables de l'hypotension peuvent varier.

De même, les populations étudiées sont différentes de la nôtre, notamment en raison des modifications physiologiques induites par la grossesse.

Dans le contexte de l'HPP, l'étude REFILL par Schol et al. montrait qu'une stratégie restrictive de remplissage vasculaire n'engendrait ni un besoin accru de transfusion,

ni d'effets indésirables supplémentaires, et qu'elle n'altérerait pas d'avantage les paramètres de coagulation. Cependant cette stratégie ne faisait pas preuve de sa supériorité par rapport à une stratégie de remplissage plus libérale [20].

Un complément de cette étude, publié en 2023, ne mettait pas en évidence d'effet clinique significatif de cette stratégie restrictive sur les paramètres hémostatiques tromboélastométriques et sur les paramètres de coagulations standards, pour les saignements de moins de 1500 ml [42]

Dans notre étude, après ajustement, les patientes ayant reçu de la noradrénaline n'ont pas été significativement plus transfusées au cours de leur séjour à la maternité, pendant et après l'HPP. Dans la littérature, l'étude publiée en 2013 par Wuethrich et al. montre une réduction du recours à la transfusion de CGR dans le groupe ayant reçu de la noradrénaline en continu associée à un remplissage restreint et différé, dans le contexte de chirurgie vésicale ouverte [43].

Enfin, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant la fréquence cardiaque moyenne et la durée cumulée de tachycardie entre les deux groupes. La noradrénaline, par son action sur les récepteurs bêta-1, bien que moins importante que son action sur les récepteurs alpha, peut être pourvoyeuse de tachycardie [23]. Cet effet a notamment été observé dans une étude expérimentale par Yamashita et al., qui étudiait les effets hémodynamiques de la noradrénaline en perfusion continue dans un contexte de sepsis, chez des souris [44]. Cependant, en raison de la stimulation des barorécepteurs carotidiens, la noradrénaline pourrait également entraîner des bradycardies réflexes [45].

Cependant, la méta-analyse publiée par Kumari et al. en 2022 [46], qui a examiné 15 études portant sur l'utilisation de la noradrénaline en comparaison à la phényléphrine pour la réalisation des césariennes sous rachianesthésie, en prévention de l'hypotension secondaire au bloc sympathique, montrait que la noradrénaline était moins pourvoyeuse de bradycardie.

### 3 A propos des caractéristiques maternelles.

Les patientes que nous avons analysées étaient âgées en moyenne de 31 ans et ont accouché à un terme médian de 40 SA. Ces données sont concordantes avec les données démographiques nationales récentes [47]. Dans notre étude, 26,5 % des patientes de notre étude présentaient un IMC avant grossesse rentrant dans la définition de l'obésité (IMC > 30), et 19 % des patientes ont donné naissance à un nouveau-né pesant 4000 g ou plus (poids définissant la macrosomie à terme). Ces chiffres sont supérieurs à ceux de la population générale des femmes enceintes, respectivement de 11 à 14 % pour l'obésité [47] et de 5 à 10 % pour la macrosomie. Ces résultats sont cependant attendus dans notre population, puisque nous n'avons étudié que les patientes ayant présenté une HPP, pour laquelle l'obésité et la macrosomie sont identifiées comme des facteurs de risque [9]. Cependant, l'HTA, également identifiée comme un facteur de risque d'HPP [9], était retrouvée chez 4 % des femmes de notre étude, un chiffre similaire à celui de l'enquête nationale sur la périnatalité de 2021 [47], qui était de 4,3 %.

Étant donné que nos patientes avaient toutes reçu un traitement contre l'atonie utérine (sulprostone), nous n'en avons pas recueilli la survenue. En dehors de l'atonie utérine, les lésions de la filière génitale seraient la deuxième cause d'HPP sévère selon les données épidémiologiques récentes, responsable d'une HPP sévère sur 5 [6]. Dans notre étude, 50% des patientes ont présenté une lésion de la filière génitale. Ce chiffre, plus important que dans la population générale peut s'expliquer notamment par le fait que les plaies de filière sont rapportées de façon systématique dans le compte rendu d'accouchement, et donc qu'elles aient été facile à recueillir. De plus, notre étude ne prend pas en compte le degré de ces lésions, dont la gravité peut varier[48].

Nous n'avons identifié que 3,7 % de rétention placentaire chez nos patientes, un chiffre en dessous des estimations nationales, qui varient entre 10 et 30 % [6]. Ceci pourrait être lié au fait que cette information n'était pas recueillie de façon systématique dans le compte rendu d'accouchement, contrairement à la survenue d'une lésion de la filière génitale.

## **4 A propos du mode d'accouchement et d'anesthésie**

88 % de nos patientes présentant une HPP sévère avec perfusion de sulprostone ont accouché par voie basse et les 12 % restant ont accouché par césarienne, un chiffre plus bas que dans la population générale française, où le taux était de 21,4 % en 2021 [47]. Ceci s'explique probablement en partie par le fait que nous n'ayons pas inclus les patientes ayant présenté une HPP précoce post-césarienne, mais également car la proportion de patientes accouchant par césarienne à Jeanne de Flandre est moins importante que dans la population générale.

Le mode d'anesthésie principal était l'anesthésie périmédullaire, chez 85 % des patientes, un chiffre proche de celui de la population générale, à 83,9 % [47]. Ce chiffre est cependant à nuancer par le fait que le mode d'anesthésie que nous avons recueilli était celui au moment de l'HPP, qui a pu être différent de celui utilisé au moment de l'accouchement. Ceci explique notamment que l'anesthésie générale ait été utilisée chez 15 % de nos patientes, alors que dans la population générale, l'anesthésie générale représentait 1,7 % des actes anesthésiques obstétricaux en 2003 [49]. Cette surreprésentation de l'anesthésie générale pourrait s'expliquer par l'absence d'analgésie périmédullaire préalable ou une contre-indication à sa réalisation, une insuffisance d'analgésie ne permettant pas de réaliser les gestes obstétricaux nécessaires (délivrance artificielle, révision utérine, sutures de la filière) ou par un inconfort de la patiente lié aux conséquences de l'anémie et de l'hypovolémie.

## **5 Caractéristiques et prise en charge de l'HPP**

Nos patientes ont présenté un saignement médian de 1350 ml, associé à un remplissage vasculaire total médian de 1500 ml. Ceci semble en accord avec les recommandations émises par la déclaration de consensus du NATA de 2018, qui préconisent un apport de soluté de remplissage correspondant à une à deux fois le volume du saignement [7]

Pour rappel, l'étude REFILL datant de 2021 montrait qu'une stratégie de remplissage vasculaire restrictive, à savoir 0,75 à 1 fois les pertes sanguines, n'était pas délétère par rapport à une stratégie plus libérale (1,5 à 2 fois les pertes sanguines) [20]. Notre

groupe de patientes ayant reçu de la noradrénaline a été significativement plus rempli avant ajustement, mais la quantité totale de saignement était également plus élevée (1500 ml contre 1300 ml).

30% de nos patientes ont été transfusées. Les données épidémiologiques récentes décrivent un taux de transfusion dans l'HPP aux alentours de 10% [6]. Cette différence s'explique probablement par le fait que nous n'ayons inclus que les patientes présentant une HPP sévère et que les recommandations actuelles préconisent un recours à la transfusion sans délais en cas d'HPP sévère et brutale. Ces recommandations se basent essentiellement sur des études réalisées dans des contextes différents, notamment la gestion du polytraumatisé, la littérature étant peu fournie concernant la stratégie transfusionnelle à adopter en cas d'HPP [7,50].

Concernant l'utilisation d'acide tranexamique, 17 % de nos patientes semblent ne pas en avoir reçu au cours de leur prise en charge. Si ce chiffre est à nuancer car le report de son administration est effectué de façon manuelle et qu'un oubli est donc possible, les recommandations actuelles préconisent une administration systématique d'acide tranexamique en cas d'HPP dès 500mL, le plus précocement possible [7].

Concernant l'utilisation des vasopresseurs dans le contexte d'HPP, le protocole de prise en charge à Jeanne de Flandre ne préconise pas de conduite à tenir particulière, laissant ainsi le choix à l'anesthésiste responsable.

Dans notre étude, 37 patientes ont reçu au moins une dose d'éphédrine, dont 7 patientes issues du groupe ayant reçu de la noradrénaline. L'éphédrine exerce un effet vasopresseur indirect par libération des catécholamines endogènes, son effet est donc épuisable [22]. Par cet effet de tachyphylaxie, ce médicament se prête peu à une utilisation en perfusion continue. Dans le contexte d'HPP, nous n'avons pas retrouvé de trace de son utilisation comparée à celle de la noradrénaline dans la littérature. C'est dans le contexte de césarienne sous anesthésie neuraxiale que son utilisation est plus documentée, mais surtout en comparaison à la phényléphrine, qui est devenue le vasopresseur de référence pour la prévention de l'hypotension dans ce contexte, car moins pourvoyeuse d'acidose néonatale que l'éphédrine [51].

Une revue de la littérature publiée en 2018 par Wang et al. [26] mettait en évidence le fait que le débit cardiaque était meilleur avec la noradrénaline en comparaison à la phényléphrine sans que cela ait prouvé un réel bénéfice clinique.

En 2022, Kumari et al., dans le cadre d'une méta-analyse réalisée à partir de 15 études [46], mettaient en évidence une efficacité comparable de la noradrénaline pour le contrôle de l'hypotension secondaire à l'anesthésie neuraxiale, en comparaison à la phényléphrine. Dans cette étude, la noradrénaline était également significativement moins pourvoyeuse de bradycardie que la phényléphrine.

Enfin, l'étude IMPRESS par Futier et al. [24], publiée en 2017, mettait en évidence un bénéfice à l'utilisation d'une stratégie de contrôle de la PAS de  $\pm 10\%$  de la valeur de base, par l'utilisation de noradrénaline diluée (10  $\mu\text{g/ml}$ ) au PSE, en comparaison à une stratégie de rattrapage par éphédrine en cas de PAS inférieure à 80 mmHg ou de chute de plus de 40 % par rapport à la valeur de base, sur la survenue de dysfonction d'organe à un mois post-opératoire, dans une population à risque élevé de complications post-opératoires.

Pour toutes ces raisons, la noradrénaline, dans une situation où la patiente a déjà accouché et où la question de l'acidose néonatale ne se pose plus, semble plus indiquée que la phényléphrine car elle serait moins pourvoyeuse de bradycardie et permettrait un meilleur maintien du débit cardiaque.

Enfin, l'avantage de pouvoir utiliser la noradrénaline en perfusion continue, sans caractère épuisable contrairement à l'éphédrine, est un argument supplémentaire pour expliquer notre volonté de placer la noradrénaline comme vasopresseur de première intention dans le cadre de l'HPP sévère.

L'étude IMPRESS va d'ailleurs également dans le sens de privilégier une perfusion continue de noradrénaline en comparaison aux bolus d'éphédrine.

Dans notre étude, les 27 patientes ont reçu de la noradrénaline diluée (16  $\mu\text{g/ml}$ ) à en perfusion continue. En l'absence de protocole concernant l'utilisation de la noradrénaline dans le contexte d'HPP, le débit d'administration était laissé à l'appréciation de l'équipe d'anesthésie présente sur place. Nos patientes ont reçu une posologie médiane de 230  $\mu\text{g}$  de noradrénaline, ce qui, rapporté à la durée médiane de l'HPP dans le groupe noradrénaline, correspondrait à une vitesse de 10 ml/h.

Le temps médian entre chaque mesure de TA était de 4,6 min. Dans le groupe « Utilisation de NAD », celui-ci était plus bas avec un temps médian de 3,3min (contre 4,7min dans le groupe « Pas d'utilisation de NAD »).

Les recommandations du consensus du NATA de 2018 préconisent une mesure de pression artérielle toutes les 3 à 5 minutes en cas de survenue d'un épisode d'HPP sévère [7]. Les pratiques dans les deux groupes semblaient donc correspondre à ces préconisations, même si, en pratique clinique, il pourrait y avoir un intérêt à une surveillance plus rapprochée de la pression artérielle en situation d'hémorragie aiguë. De la même façon, la différence entre les groupes pourrait s'expliquer par la part plus importante de patientes ayant accouché par césarienne dans le groupe « Utilisation de NAD ». En effet, lors des césariennes à Jeanne de Flandre, la PA est mesurée toutes les minutes en début de procédure pour surveiller la réponse hémodynamique à l'induction de l'anesthésie, comme préconisé récemment par les RFE SFAR 2024 « Optimisation hémodynamique » [12] (Annexe 1).

Une étude randomisée, réalisée sur 320 patients ASA 3 ou 4 en chirurgie non cardiaque à risque intermédiaire ou élevé, publiée en 2018 par Maheshwari et al. [52], démontre que l'utilisation d'un dispositif non invasif de mesure de pression artérielle continue diminue de moitié la durée médiane d'hypotension par rapport à une mesure intermittente. En 2018, Juri et al., dans le cadre d'un essai prospectif randomisé mené sur des patientes ayant une césarienne programmée sous rachianesthésie, ont également montré que le monitoring continu de la pression artérielle par le ClearSight® permettait une réduction de la survenue d'hypotension et de nausées, en comparaison à un monitoring toutes les minutes par brassard oscillométrique [53].

Ceci semble indiquer que des mesures les plus rapprochées possibles de PA permettraient une détection plus précoce d'une hypotension et donc une réponse plus rapide des cliniciens, et donc que le monitoring continu non invasif de la pression artérielle aurait sa place dans l'HPP sévère, même s'il n'existe à ce jour aucune donnée confirmant son intérêt dans ce contexte.

Dans les deux groupes, la fréquence cardiaque était recueillie de façon continue par un ECG à 3 dérivations ou la pléthysmographie digitale, correspondant aux pratiques usuelles recommandées par le consensus de la NATA [7].

## 6 Caractéristiques hémodynamiques

Concernant les données hémodynamiques, nous avons notamment décidé de nous intéresser à la durée cumulée de PAM  $\leq 60$  mmHg pour définir l'hypotension.

Les recommandations de la SFAR sur le choc hémorragique et celles de la NATA sur lesquelles nous nous sommes basées sont renforcées en 2018 par une méta analyse de Owattanapanich et al. concernant les patients présentant un choc hémorragique traumatique. Après analyse de 30 études, celle-ci mettait en évidence un bénéfice significatif d'une stratégie d'hypotension permissive, sur la mortalité, la diminution du recours à la transfusion, la survenue d'épisode de lésions rénales aiguës et la survenue de SDRA [19].

Encore une fois, cette étude ne concernait pas une population obstétricale, nous devons par conséquent rester prudent concernant l'extrapolation de ces résultats.

Le seuil à 60 mmHg de PAM nous a semblé être celui le plus pertinent et intéressant à étudier, cependant, le consensus d'experts international de 2018 sur la prise en charge de l'hypotension avec des vasoconstricteurs en césarienne sous rachianesthésie a défini l'hypotension artérielle comme une pression artérielle systolique maternelle inférieure à 80 % de la valeur de PAS basale mesurée avant l'induction de la rachianesthésie, à savoir une baisse  $> 20$  % par rapport à la valeur de base [54]. Ce seuil à 80% aurait pu également être une valeur intéressante à analyser mais cette mesure semble plus difficile à mettre en place dans le contexte de l'HPP, notamment pour déterminer une PAS basale, chez des patientes pouvant être amenées à rester plusieurs heures en salle de naissance avant l'accouchement et la survenue de l'HPP.

Nous nous sommes intéressés à la durée cumulée d'hypotension ainsi qu'à l'incidence de l'hypotension. Dans une large étude observationnelle publiée en 2013, Walsh et al. ont analysé quelles durées étaient associées à la survenue d'Insuffisance rénale aiguë (IRA) et à de lésions myocardiques pour différents niveaux de PAM [55]. Cette étude, portant sur des cas en chirurgie non cardiaque, mettait en évidence une augmentation significative de l'IRA pour une PAM restant inférieure à 60mmHg pendant plus de

5min. Elle a également mis en évidence un risque 1,5 fois supérieur de développer des IRA et des lésions myocardiques chez les patients qui avaient présenté les durées de PAM inférieure à 55 mmHg les plus longues, par rapport aux patients n'ayant pas eu de PAM inférieure à 55 mmHg.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude de cohorte rétrospective par Sun et al., publiée en 2015, qui mettait en évidence une association entre des PAM < 55 mmHg et des PAM < 60 mmHg pendant 11 à 20min, et la survenue post opératoire d'IRA [56]. Cette étude concernait également des patients de chirurgie non cardiaque.

Le caractère observationnel et rétrospectif de ces études en limite cependant l'extrapolation, d'autant plus dans notre population obstétricale. Néanmoins, elles confirment l'intérêt de porter attention aux durées d'hypotensions, qui pourraient avoir un impact délétère.

En anesthésie obstétricale, l'impact des durées d'hypotension a été principalement étudié dans le contexte de la césarienne. Par exemple, une étude rétrospective portant sur la césarienne sous rachianesthésie chez 381 patientes menée par Kitaguchi et al. et publiée en 2022, mettait en évidence une corrélation entre l'aire sous la courbe d'hypotension prenant en compte le temps passé sous le seuil d'hypotension, et la baisse du pH artériel néonatal [57]. En 2020, une étude rétrospective par Knigin D et al., sur 3150 patientes, a évalué les facteurs de risques d'acidose néonatale dans le contexte de césariennes programmées [58]. Cette étude suggère que c'est davantage l'hypotension maternelle prolongée qui est associée à la survenue d'une acidose néonatale plutôt que la survenue sporadique d'hypotension.

Même si ces études ne portent pas sur des conséquences maternelles, elles suggèrent tout de même l'impact délétère d'une durée d'hypotension prolongée.

Concernant l'incidence de l'hypotension dans notre étude, celle-ci était de 43 %. Cette incidence élevée pourrait s'expliquer par l'absence d'objectif de pression artérielle fixé au préalable. Ainsi notre seuil de 60 mmHg a pu ne pas être respecté en pratique clinique.

Nous avons décidé de limiter notre étude aux HPP sévères afin que nos deux groupes soient le plus comparables possible en termes de gravité. De même, nous n'avons inclus que les patientes ayant reçu du sulprostone car dans le protocole utilisé à

Jeanne de Flandre, et dans les recommandations en vigueur en France actuellement, son utilisation témoigne d'un échec du contrôle de l'HPP par l'utérotonique de première ligne qui est l'ocytocine. Ainsi, son utilisation pourrait également indiquer un certain degré de gravité. Ceci est conforté par une étude rétrospective réalisée par Cahierc et al. [59], publiée en octobre 2023 et s'intéressant à 147 patientes, notamment concernant la valeur diagnostique du *shock index* (SI) pour prédire l'utilisation ultérieure de sulprostone. Dans cette étude, le SI, qui est utilisé en médecine d'urgence pour évaluer la gravité des hémorragies actives et dans le contexte du post-partum pour la gravité de l'HPP, était significativement plus élevé dans le groupe de patientes ayant reçu du sulprostone.

## 7 Forces et limites de notre études

Notre étude, menée sur 165 patientes incluses de janvier 2018 à décembre 2023 est, à notre connaissance, la seule étude récente portant sur l'utilisation de noradrénaline dans le contexte d'HPP. La seule mention de l'utilisation de noradrénaline dans ce contexte retrouvée dans la littérature semble être une étude new yorkaise sur 3 cas d'HPP, publiée en 1951 par Cappe et Pallin, qui montrait, dans le contexte de l'époque, des résultats encourageants et préconisait de plus amples recherches [60].

Nous avons décidé d'ajuster nos analyses sur le mode d'anesthésie et sur la voie d'accouchement afin d'éviter un facteur confondant lié à l'effet hémodynamique connu secondaire à la vasoplégie aussi bien en anesthésie générale qu'en anesthésie neuraxiale, mais également car les césarienne sont plus à risque de saignement que l'accouchement par voie basse [31]. Nous avons également effectué un ajustement sur la quantité totale de saignement afin d'éviter autant que possible que nos résultats puissent être expliqués par une différence de gravité entre nos deux groupes de patientes.

Enfin, en excluant les patientes ayant reçu de la noradrénaline avant la naissance, notamment dans les césariennes sous rachianesthésie, nous avons évité un biais de confusion concernant l'indication à utiliser des vasopresseurs, où leur utilisation prophylactique prévient la survenue d'une hypotension induite par le bloc sympathique.

Notre étude présente néanmoins plusieurs limites.

Tout d'abord, bien que l'enregistrement d'une partie des données recueillies au cours de l'HPP soit fait automatiquement par DIANE®, une partie des données de surveillance pendant l'HPP est rapportée manuellement par l'équipe d'anesthésie présente à ce moment-là. Dans le cadre de l'HPP qui correspond à une situation urgente, nous ne pouvons exclure un biais de renseignement, notamment concernant l'heure exacte de début de prise en charge de l'HPP. Par exemple, DIANE® prévoit un item « Début d'HPP », mais celui-ci n'était pas rapporté de façon systématique. De même, la quantité exacte de remplissage reçue par les patientes pourrait manquer de précision. En effet, lorsqu'une poche de 500mL est renseignée dans DIANE®, l'ensemble des 500mL ne sont pas toujours administrés, ce qui peut représenter un biais important pour ce critère de jugement.

Pour la réalisation de cette étude, les données ont été recueillies manuellement, et les calculs de moyennes et de durées ont également été réalisés de façon manuelle. Nous ne pouvons donc pas exclure un biais lié au recueil manuel des données.

Concernant le mode de préparation de la noradrénaline diluée (à l'époque : dilution d'une ampoule de 8mg de noradrénaline dans une poche de soluté de perfusion de 500ml), celui-ci manque très probablement de précision et la concentration exacte de la noradrénaline reçue par chacune de nos patientes a pu ne pas être la même. Cette problématique ne se pose plus désormais que notre service a accès à des flacons préremplis de NAD diluée prête à l'emploi préparés directement par la pharmacie du CHU, ce qui améliore la sécurité des patientes.

De plus, depuis 2022 à Jeanne de Flandre, lors des césariennes, il est prévu que la noradrénaline soit administrée au plus proche du cathéter veineux périphérique par un système de multilumières comportant des valves anti-retour. Ceci est important car la Noradrénaline est une molécule à demi-vie courte dont la marge thérapeutique est étroite. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'une perfusion à débit

constant en parallèle de la perfusion continue de noradrénaline permettrait d'améliorer la stabilité d'administration et de réduire le délai d'action. C'est notamment le cas de l'étude de Genay et al. [61], qui a évalué de façon rétrospective et sur 52 patients, l'effet de trois stratégies d'administration de noradrénaline : perfusion parallèle d'un vecteur de NaCl 0,9 % à 8 ml/h, perfusion parallèle d'un vecteur de NaCl 0,9 % à 5 ml/h et perfusion de noradrénaline sans vecteur. La stratégie avec vecteur de NaCl 0,9 % à 5 mL/h permettait d'obtenir et de stabiliser plus rapidement une PAM > 65 mmHg que les deux autres stratégies étudiées. Néanmoins, cette pratique n'a actuellement pas été généralisée à la salle de naissance, et l'administration de la noradrénaline a été réalisée sur un montage de perfusion non standardisé. Suivant le montage réalisé (prolongateurs, multiples robinets, absence de valves anti-retour), le délai entre démarrage du PSE et l'obtention d'une concentration efficace, ainsi que la dose reçue peut avoir varié entre les patientes. Il pouvait y avoir également des bolus liés à l'administration en parallèle d'autres produits IV à vitesse élevée (remplissage, antibiotiques, produits hémostatiques). Ce biais lié à l'administration de noradrénaline pourrait également expliquer en partie nos résultats.

Ensuite, même si nous avons réalisé un ajustement sur la quantité totale de saignement, nous ne pouvons exclure que la différence retrouvée entre les groupes puisse tout de même être liée à une différence de gravité, qui aurait peut-être pu être mieux estimée en tenant compte d'autres paramètres. Concernant le saignement, nous n'en avons par exemple pas étudié la cinétique et la rapidité d'installation, également témoins de gravité. Il aurait également pu être intéressant de prendre en compte le Shock Index ( $= FC / PAS$ ), habituellement utilisé en médecine d'urgence pour évaluer la gravité d'un patient en état de choc. L'utilisation du SI a déjà été évaluée en obstétrique, notamment dans une étude publiée par Pacagnella et Borovac-Pinheiro, concernant l'évaluation et la gestion du choc hypovolémique chez la femme en post partum [10]. Cette étude proposait une prise en charge transfusionnelle adaptée à la quantité de saignement et au SI (Annexe 2).

Par ailleurs, l'utilisation de noradrénaline ne fait pas partie des habitudes de pratiques en salle de naissance, sa mise en place pourrait donc avoir été retardée puisque non anticipée. Le fait qu'en salle de césarienne, une seringue de noradrénaline diluée soit

toujours préparée à l'avance et prête à l'emploi explique probablement en partie que la proportion de césariennes soit plus importante dans le groupe noradrénaline, étant donné la facilité à y avoir accès rapidement. 7 patientes ont reçu de l'éphédrine dans le groupe « Utilisation de noradrénaline », ce qui peut laisser penser que la noradrénaline n'a pas été envisagée comme le vasopresseur de première intention dans ces situations. Cette limite est cependant à nuancer par le fait que plus de patientes ont reçu de la noradrénaline en 2023 que lors des autres années. En effet, la majorité des patientes du groupe « utilisation de NAD » (63%) ont été prise en charge en 2023. Ceci pourrait indiquer que son utilisation s'ancre de plus en plus dans les pratiques récentes.

Nos résultats s'expliquent probablement également en partie par un faible nombre de patientes ayant reçu de la noradrénaline en perfusion continue entre 2018 et 2023. Il serait intéressant de refaire notre étude avec des effectifs plus importants

Enfin, la principale limite de notre étude semble être la quantité de noradrénaline diluée reçue par nos patientes, avec un débit médian de 10 ml/h. Ces faibles posologies pourraient ne pas avoir eu d'impact clinique significatif en termes de correction de l'hypotension, limitant fortement l'évaluation de l'utilisation de la noradrénaline dans ce contexte d'HPP sévère. Là encore, ces faibles doses pourraient s'expliquer par un manque d'habitude à utiliser la noradrénaline (notamment à doses plus élevées) dans le contexte d'HPP, surtout en salle de naissance.

## **8 Perspectives / significativité clinique**

Les résultats que nous avons obtenus ne correspondent pas à ce à quoi nous nous attendions. Malgré ces résultats, notre étude présente tout de même l'intérêt de venir étoffer une littérature dénuée de données récentes sur l'utilisation de noradrénaline dans l'HPP. Plusieurs arguments plaident en faveur de la réalisation d'autres études pour en documenter l'utilisation dans ce contexte ;

Premièrement, l'utilisation de noradrénaline est bien documentée dans d'autres indications, notamment en prophylactique dans le cadre des césariennes programmées sous rachianesthésie ou elle a déjà fait preuve de son efficacité, associée à moins d'effets indésirable que la phényléphrine [25–27,46,62].

Deuxièmement, la possibilité d'utiliser la noradrénaline en perfusion continue est un argument de poids par rapport à l'utilisation de l'éphédrine qui semble être, comme nous l'avons vu, le vasopresseur le plus utilisé actuellement à la maternité de Jeanne de Flandre dans l'HPP sévère [24,63], ce d'autant que peu d'effets indésirables découlent de l'utilisation de noradrénaline diluée sur VVP [24].

Il pourrait être intéressant de mettre en place un protocole dans le cadre d'un essai comparatif prospectif. Il pourrait être comparé une stratégie préventive de contrôle de la pression artérielle par l'instauration d'une perfusion continue prophylactique de noradrénaline diluée dès la constitution d'une HPP sévère chez des patientes uniquement tachycardes ou présentant un  $SI > 1$ , par rapport à une stratégie curative d'une hypotension par de l'éphédrine, qui semble pour l'instant être la stratégie la plus communément utilisée. La réalisation d'un tel essai permettrait notamment d'être plus précis dans le recueil de données, et de s'intéresser aux répercussions de la stratégie interventionnelle sur d'autres critères cliniques de morbidité en post-partum ou la durée d'hospitalisation.

De même, cela permettrait une standardisation de la concentration et du mode d'administration de la noradrénaline en en prédéfinissant les modalités. D'ailleurs, il est prévu prochainement de protocoler le montage de perfusion du service dans le cadre de l'HPP. Enfin, pour réduire la forte incidence de l'hypotension retrouvée dans notre étude, il pourrait être intéressant d'uniformiser le seuil définissant l'hypotension, en respectant les recommandations récentes utilisées dans ce travail [7,11,12], afin de standardiser la réanimation de l'HPP.

La réalisation d'un essai multicentrique pourrait permettre de pallier le faible nombre de patientes ayant nécessité l'utilisation de vasopresseur entre 2018 et 2023 dans notre centre, au vu notamment de la faible incidence de l'HPP sévère, même dans une maternité de niveau III à haut volume d'accouchements.

## Conclusion

Dans notre étude, qui semble être la première étude récente portant sur l'impact de noradrénaline diluée dans l'hémorragie du post partum sévère, la noradrénaline diluée ne permettait pas d'améliorer la stabilité hémodynamique chez la mère. Notre étude, présentant certaines limites, ne met pas en évidence de bénéfice à l'utilisation de noradrénaline diluée pour limiter l'hypotension et sa durée, ni diminuer la quantité de remplissage ou le recours à la transfusion. Néanmoins, il semble intéressant d'envisager une utilisation clinique plus large de la NAD en salle de naissance, et de réaliser des recherches plus poussées sur son utilité dans l'HPP.

# Listes des tables

Table 1 : descriptif de la population .....	22
Table 2 : données descriptives par groupe.....	25
Table 3 : Analyses univariées.....	26
Table 4 : analyses multivariées.....	28
Table 5 : Odds Ratio de survenue d'hypotension en analyses multivariées .....	28

# Listes des figures

Figure 1 : flowchart ..... 20

## Références

- [1] Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323-333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
- [2] Deneux-Tarau C, Saucedo M, Equipe EPOPé, CNEMM. Les morts maternelles en France 2016-2018. *Santé Publique Fr* 2024 n.d.
- [3] Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician* 2017;95:442–9.
- [4] Patek K, Friedman P. Postpartum Hemorrhage— Epidemiology, Risk Factors, and Causes n.d.
- [5] Sentilhes L, Vayssière C, Mercier FJ, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet M-P, et al. Hémorragie du post-partum : recommandations pour la pratique clinique — Texte des recommandations (texte court). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2014;43:1170–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.10.009>.
- [6] Deneux-Tharau C, Bonnet M-P, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2014;43:936–50. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.023>.
- [7] Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors A-S, Bonnet M-P, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. *Blood Transfus* 2019;112–36. <https://doi.org/10.2450/2019.0245-18>.
- [8] Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am Fam Physician* 2007;75:875–82.
- [9] Huang C, Xue B, Gao Y, Yue S, Redding SR, Wang R, et al. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage after vaginal delivery: A systematic review and meta - analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49:1663–76. <https://doi.org/10.1111/jog.15654>.
- [10] Pacagnella RC, Borovac-Pinheiro A. Assessing and managing hypovolemic shock in puerperal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;61:89–105. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.05.012>.
- [11] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation* 2015;1:62–74. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.007>.
- [12] Fellahi J-L, Biais M, Abou-Arab O, Beaussier M, Cholley B, Chousterman B, et al. RFE optimisation hémodynamique périopératoire – Adulte dont obstétrique. *SFAR* 2024.
- [13] Gu W-J, Hou B-L, Kwong JSW, Tian X, Qian Y, Cui Y, et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2018;258:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.137>.

- [14] Wijnberge M, Schenk J, Bulle E, Vlaar AP, Maheshwari K, Hollmann MW, et al. Association of intraoperative hypotension with postoperative morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2021;5:zraa018. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zraa018>.
- [15] Bessagnet F, Desmoulière A. Physiologie de la grossesse. *Actual Pharm* 2023;62:18–21. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.06.005>.
- [16] Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006;95:401–13. <https://doi.org/10.1160/TH05-11-0753>.
- [17] Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison\*: *Crit Care Med* 2011;39:1335–42. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318212096a>.
- [18] Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus Delayed Fluid Resuscitation for Hypotensive Patients with Penetrating Torso Injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410273311701>.
- [19] Owattanapanich N, Chittawatanarat K, Benyakorn T, Sirikun J. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018;26:107. <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0572-4>.
- [20] Schol PBB, De Lange NM, Woiski MD, Langenveld J, Smits LJM, Wassen MM, et al. Restrictive versus liberal fluid resuscitation strategy, influence on blood loss and hemostatic parameters in mild obstetric hemorrhage: An open-label randomized controlled trial. (REFILL study). *PLOS ONE* 2021;16:e0253765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253765>.
- [21] Magda S, Margulescu AD. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the treatment of shock. *Maedica* 2010;5:69–70.
- [22] Bazin J-E. Les vasopresseurs adrénérgiques : physiologie et pharmacologie. Elsevier Masson 2020.
- [23] Gauss T, James A, Hamada S. Noradrénaline dans le choc hémorragique traumatique : entre prohibition et légitimité. *SFAR* 2018.
- [24] Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1346–57. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14172>.
- [25] Singh J, Singh J, Mitra S, Anand L, Goel B, Kaur M. Comparison of prophylactic phenylephrine and norepinephrine infusion on umbilical arterial pH and maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean delivery. *Indian J Anaesth* 2022;66:115. [https://doi.org/10.4103/ija.ija\\_345\\_21](https://doi.org/10.4103/ija.ija_345_21).
- [26] Wang X, Shen X, Liu S, Yang J, Xu S. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *BioMed Res Int* 2018;2018:1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/1869189>.

- [27] Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized Double-blinded Comparison of Norepinephrine and Phenylephrine for Maintenance of Blood Pressure during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology* 2015;122:736–45. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000601>.
- [28] Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:304–9. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328337ffc6>.
- [29] Mouren S. Cœur et anesthésie : interférences avec les médicaments cardiovasculaires. *EMC - Cardiol* 2007;2:1–6. [https://doi.org/10.1016/S1166-4568\(07\)45111-7](https://doi.org/10.1016/S1166-4568(07)45111-7).
- [30] Ferré F, Martin C, Minville V. Contrôle de la pression artérielle en rachianesthésie. *Anesth Réanimation* 2017;3:147–55. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2017.01.010>.
- [31] Subtil D, Vaast P, Dufour P, Depret-Mosser S, Codaccioni X, Puech F. [Maternal consequences of cesarean as related to vaginal delivery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29:10–6.
- [32] Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth* 2018;120:517–24. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.065>.
- [33] Poloujadoff M-P, Borrón SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007;107:591–6. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000281926.54940.6a>.
- [34] Lee JH, Kim K, Jo YH, Kim KS, Lee CC, Kwon WY, et al. Early Norepinephrine Infusion Delays Cardiac Arrest After Hemorrhagic Shock in Rats. *J Emerg Med* 2009;37:376–82. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.07.004>.
- [35] Zhou Y, Li Q, Xiang X, Wu Y, Zhu Y, Peng X, et al. Low-dose norepinephrine in combination with hypotensive resuscitation may prolong the golden window for uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Front Physiol* 2022;13:1004714. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1004714>.
- [36] Harrois A, Baudry N, Huet O, Kato H, Dupic L, Lohez M, et al. Norepinephrine Decreases Fluid Requirements and Blood Loss While Preserving Intestinal Villi Microcirculation during Fluid Resuscitation of Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Mice. *Anesthesiology* 2015;122:1093–102. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000639>.
- [37] Gauss T, Richards JE, Tortù C, Ageron F-X, Hamada S, Josse J, et al. Association of Early Norepinephrine Administration With 24-Hour Mortality Among Patients With Blunt Trauma and Hemorrhagic Shock. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2234258. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.34258>.
- [38] Chen S, Luo F, Lin Y, Yu G, Luo J, Xu J. Effect of intravenous low-dose norepinephrine on blood loss in non-tourniquet total knee arthroplasty under general anesthesia: a randomized, double-blind, controlled, single-center trial. *J Orthop Surg* 2023;18:933. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04360-w>.

- [39] Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic Norepinephrine Infusion for Preventing Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2018;126:1989–94. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002243>.
- [40] Kim H, Lee S, Koh WU, Cho J, Park SW, Kim KS, et al. Norepinephrine prevents hypotension in older patients under spinal anesthesia with intravenous propofol sedation: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2023;13:21009. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48178-2>.
- [41] Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1097–105. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1034OC>.
- [42] Schol PBB, Lange ND, Henskens Y, Smits LJM, Smeets NAC, Scheepers HCJ. Restrictive versus liberal fluid administration strategy (REFILL study) in postpartum hemorrhage and its effects on thromboelastometry (ROTEM®) values: a randomized, controlled trial. *J Int Med Res* 2023;51:03000605231171007. <https://doi.org/10.1177/03000605231171007>.
- [43] Wuethrich PY, Studer UE, Thalmann GN, Burkhard FC. Intraoperative Continuous Norepinephrine Infusion Combined with Restrictive Deferred Hydration Significantly Reduces the Need for Blood Transfusion in Patients Undergoing Open Radical Cystectomy: Results of a Prospective Randomised Trial. *Eur Urol* 2014;66:352–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.046>.
- [44] Yamashita T, Street JM, Halasa BC, Naito Y, Tsuji T, Tsuji N, et al. The effect of continuous intravenous norepinephrine infusion on systemic hemodynamics in a telemetrically-monitored mouse model of sepsis. *PLOS ONE* 2022;17:e0271667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271667>.
- [45] Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol* 2021;82:193–7. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012>.
- [46] Kumari K, Chaudhary K, Sethi P, Rathod D, Meshram T, Kothari N, et al. Norepinephrine versus phenylephrine for postspinal hypotension in parturients undergoing cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2022;88. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.22.16654-X>.
- [47] Cinelli H, Lelong N, Le Ray N, ENP 2021 SG. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 en France métropolitaine : Les naissances, le suivi à 2 mois et les établissements – Situation et évolution depuis 2016. Inserm, Octobre 2022. Disponible sur le site <https://enp.inserm.fr> 2021.
- [48] Maraux B, Ricbourg A, Brugier C, Chagnaud S, Fargeaudou Y, Rossignol M, et al. Hémorragie du post-partum liée à des plaies de la filière génitale : étude de 44 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2013;41:692–5. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.09.027>.
- [49] Lesage S, Mercier FJ. anesthésie pour césarienne. 52ème congrès national d'anesthésie et de réanimation Médecins. Les Essentiels © 2010 Sfar. Tous droits réservés. 2010.

- [50] Langlois C. Transfusion en obstétrique : le point de vue de l'anesthésiste en salle de naissance. *Transfus Clin Biol* 2019;26:150–1. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2019.06.233>.
- [51] Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental Transfer and Fetal Metabolic Effects of Phenylephrine and Ephedrine during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology* 2009;111:506–12. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b160a3>.
- [52] Maheshwari K, Khanna S, Bajracharya GR, Makarova N, Riter Q, Raza S, et al. A Randomized Trial of Continuous Noninvasive Blood Pressure Monitoring During Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2018;127:424–31. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003482>.
- [53] Juri T, Suehiro K, Kimura A, Mukai A, Tanaka K, Yamada T, et al. Impact of non-invasive continuous blood pressure monitoring on maternal hypotension during cesarean delivery: a randomized-controlled study. *J Anesth* 2018;32:822–30. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2560-2>.
- [54] Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71–92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>.
- [55] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2013;119:507–15. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a10e26>.
- [56] Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015;123:515–23. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000765>.
- [57] Kitaguchi M, Ida M, Naito Y, Akasaki Y, Kawaguchi M. Associated factors with umbilical arterial pH after cesarean delivery under spinal anesthesia: a retrospective cohort study. *Braz J Anesthesiol Engl Ed* 2022;72:466–71. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.022>.
- [58] Knigin D, Avidan A, Weiniger CF. The effect of spinal hypotension and anesthesia-to-delivery time interval on neonatal outcomes in planned cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:747.e1-747.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.005>.
- [59] Cahierc R, Debost-Legrand A, Lane S, Rouzaire M, Bonnin M, Delabaere A, et al. Évolution du Shock Index obstétrical lors d'une hémorragie du post-partum selon le recours à la sulprostone. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2023;51:448–54. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2023.08.001>.
- [60] Cappe BE, Pallin IM. TREATMENT OF MASSIVE HEMORRHAGE IN OBSTETRIC CASES BY TRANSFUSION AND NOREPINEPHRINE. *Anesthesiology* 1951;12:728–32. <https://doi.org/10.1097/00000542-195111000-00008>.
- [61] Genay S, Décaudin B, Lédé S, Feutry F, Barthélémy C, Lebuffe G, et al. In vitro comparison of two changeover methods for vasoactive drug infusion pumps:

- quick-change versus automated relay. *Biomed Tech (Berl)* 2015;60:377–80. <https://doi.org/10.1515/bmt-2014-0140>.
- [62] Guo L, Qin R, Ren X, Han C, Xue W, He L, et al. Prophylactic norepinephrine or phenylephrine infusion for bradycardia and post-spinal anaesthesia hypotension in patients with preeclampsia during Caesarean delivery: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2022;128:e305–7. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.01.027>.
- [63] Desalegn M, Shitemaw T, Tamrat H. Effectiveness of Prophylactic Bolus Ephedrine Versus Norepinephrine for Management of Postspinal Hypotension during Elective Caesarean Section in Resource Limited Setting: A Prospective Cohort Study. *Anesthesiol Res Pract* 2022;2022:1–6. <https://doi.org/10.1155/2022/7170301>.

# Annexe

## Annexe 1 : Protocole proposé concernant la conduite à tenir pour la prise en charge de l'HPP à la maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille

 <p>Pôle Femme Mère Nouveau-Né Clinique d'Obstétrique</p>	<p><b>HEMORRAGIE DU POST PARTUM:</b> <b>Diagnostic, prise en charge et bilan dans le post partum</b></p>	Code du document : 3-Protocole / Qualité / QUA-PRT-000375
		Date d'application : [18/03/2024]
		Version : [006] du 14/02/2020 V5 Page 2 sur 6

### 3. CONDUITE A TENIR

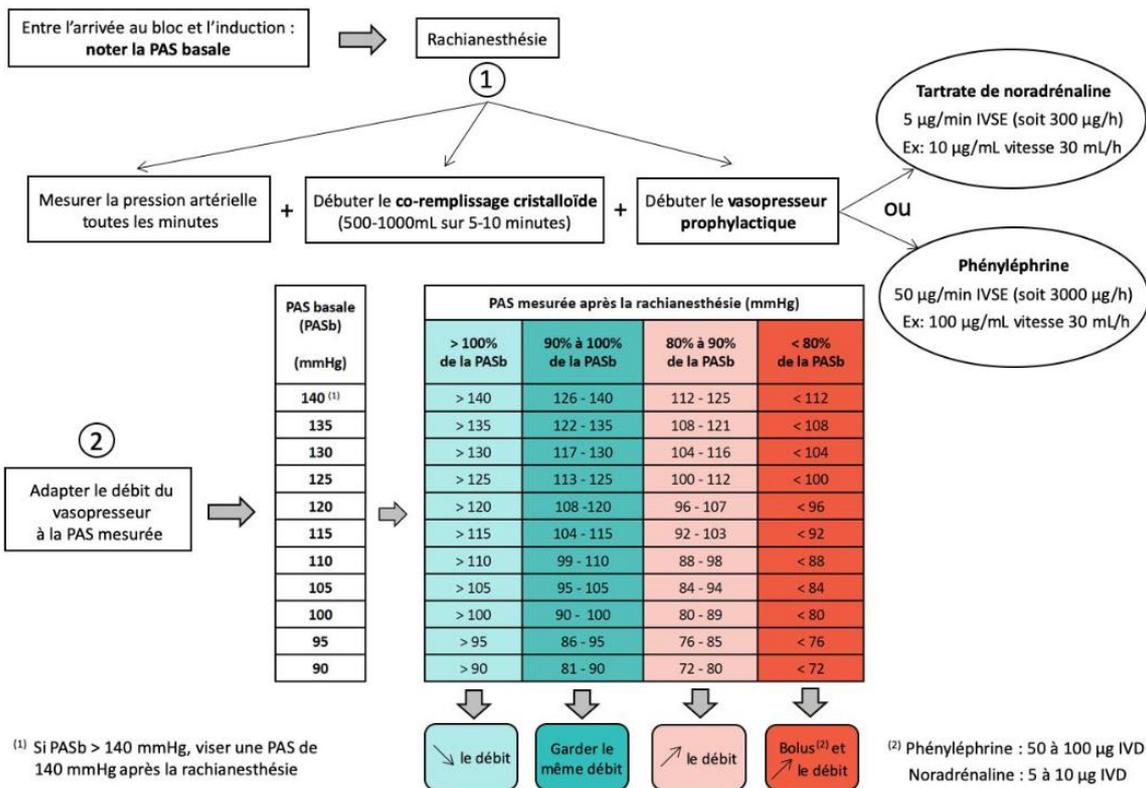
- 1 - Appel de l'obstétricien 30837/30838, anesthésiste 32629/32628, IADE 31151 et une sage-femme supplémentaire
- 2 - Mettre une deuxième voie veineuse (+vérification de la 1<sup>ère</sup> voie veineuse)
- 3 - Parallèlement, mise en route de la feuille de réanimation des hémorragies du post partum,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

<p><b>GESTES TECHNIQUES</b> (par ordre chronologique si l'hémorragie persiste) :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 - DA- RU</li> <li>2 - Sondage urinaire à demeure</li> <li>3 - Vérification de la rétraction utérine + massage utérin</li> <li>4 - Vérification du col et des voies génitales sous valves</li> <li>5 - Massage utérin</li> </ol> <p><b>MOYENS MEDICAMENTEUX UTEROTONIQUES</b></p> <p>1 - Oxytocine (= 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 <u>20 minutes</u>, ou après une dose totale d'oxytocine &gt; 35 U (après fin de la perfusion des 4 ampoules de Syntocinon dans 250 mL de sérum physiologique): atonie, passer au Nalador</p> <p>2 - Sulprostone (= Nalador<sup>®</sup>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 2<sup>ème</sup> ampoule 500 µg / 12h = 5 mL/h (max 20 mL/h)</li> <li>- si nécessaire 3<sup>ème</sup> ampoule 500 µg / 12h = 5 mL/h (au total maxi 3 ampoules/24h)</li> <li>- Respect CI : sauf urgence vitale</li> <li>- Si persistance de l'hémorragie à <u>30 minutes</u> = échec du Nalador<sup>®</sup></li> </ul> <p>- Poursuite si pose de BTIU</p>	<p><b>REANIMATION</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Vérifier la validité de la carte de groupe et du phénotype <b>Envoyer les RAI si pas encore fait;</b></li> <li>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 <b>30124</b> ou au <b>46411</b></li> <li>3 - Surveillance : TA automatique, scope, SpO<sub>2</sub> + réchauffement, O<sub>2</sub> au masque</li> <li>4 - Contrôle de la volémie: Ringer<sup>®</sup>, macromolécules (compenser les pertes sanguines volume à volume)</li> <li>5 - Contrôle de l'anémie : faire un Hémocue. <i>But : maintenir une Hb &gt; 8g/dL tant que l'hémorragie est active.</i> <b>Concentrés érythrocytaires</b> : délivrance pour urgence vitale au 21750, fax du bloc: raccourci touche « VITALE » ou 0.03.28.54.20.25</li> <li>6 - Contrôle de la CIVD : Faire un temps de coagulation sur tube sec +/- ROTEM <i>Seuils : TC &lt; 8mn, A15FIBTEM &lt; 12mn</i> - Fibrinogène : 3 à 6 g soit 2 à 4 flacons - Exacyl<sup>®</sup> : 2 g puis 0,5 g/h jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie - Si plaquettes &lt; 50 000 : 1 CPA - 1 PFC pour 1 CG transfusé</li> <li>7 - Novoseven<sup>®</sup> 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<sup>°</sup> et du fibrinogène plasmatique</li> </ol>
---	--

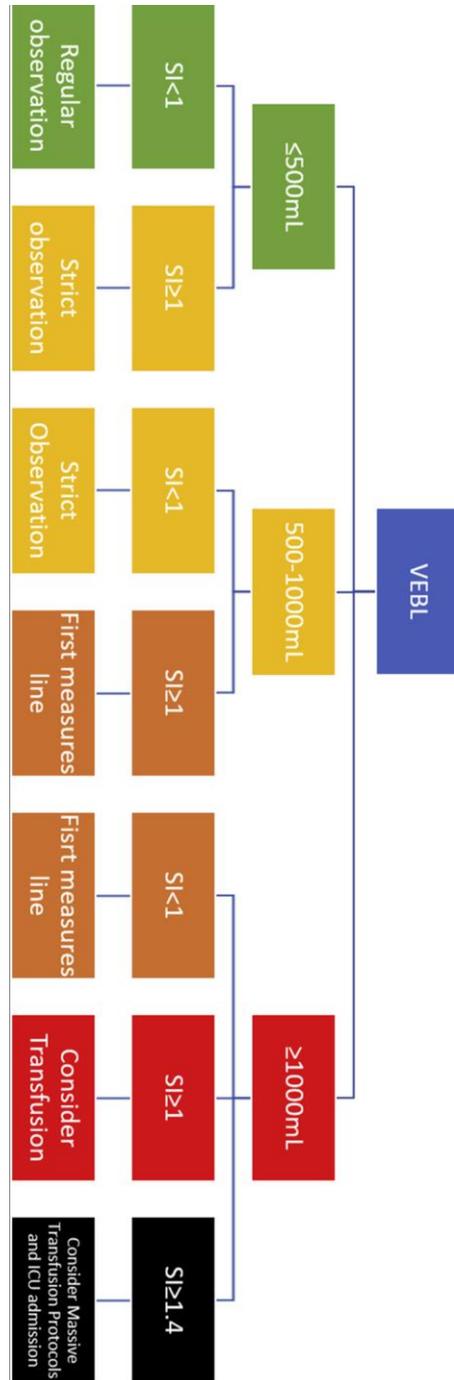
Annexe 2 : Algorithme de l'optimisation hémodynamique pour césarienne programmé, proposé par la SFAR dans les RFE de 2024 sur l'optimisation hémodynamique périopératoire [12]



Algorithme de l'optimisation hémodynamique pour césarienne programmée sous rachianesthésie avec grossesse monofœtale, hors pathologie maternelle spécifique (notamment pré-éclampsie ou cardiopathie congénitale)



Annexe 3 : proposition d’algorithme de prise en charge d’une HPP selon le volume de pertes sanguines estimé (VEBL), en fonction du shock index, par Pacagnella et Borovac-Pinheiro [10].



**AUTEUR : Nom : MAISONNEUVE Prénom : Hugo**

**Date de Soutenance : 14/10/2024**

**Titre de la Thèse :** Intérêt de l'utilisation de noradrénaline diluée dans l'hémorragie du post partum sévère : étude rétrospective à la Maternité Jeanne de Flandre du CHU de Lille.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Anesthésie obstétricale

**DES :** Anesthésie et Réanimation

**Mots-clés :** noradrénaline, HPP sévère, hémodynamique, hypotension, remplissage vasculaire, transfusion

#### **Résumé :**

**Contexte :** L'hémorragie du post partum (HPP) est une des complications liées à la grossesse les plus fréquentes, responsable d'une morbidité importante. L'HPP sévère (saignement > 1000ml), peut être responsable, à terme, de lésions d'organes, notamment secondaire à la survenue d'une hypotension. La noradrénaline, vasopresseur de première intention pour la gestion du choc hémorragique, est déjà utilisée en anesthésie obstétricale mais son action n'a jamais été étudiée dans le contexte d'HPP. Nous avons cherché à déterminer si l'utilisation de noradrénaline dans l'HPP sévère permet d'obtenir une meilleure stabilité hémodynamique chez la mère, de diminuer la quantité de remplissage vasculaire et de transfusion sanguine.

**Matériel et Méthodes :** étude rétrospective monocentrique menée à la maternité Jeanne de Flandre entre 2018 et 2023. Les critères d'inclusion étaient : saignement > 1000ml, avoir reçu du sulprostone, ne pas avoir reçu de la noradrénaline pour une autre indication que le saignement. L'association entre le groupe de traitement et les différents outcomes quantitatifs a été évalué à l'aide d'un modèle de régression linéaire, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion (mode d'anesthésie, voie d'accouchement et quantité totale de saignement).

**Résultats :** Sur les 165 patientes incluses, 27 ont reçu de la noradrénaline (16%). Celles-ci étaient significativement plus hypotendue ( $p = 0,0002$ ) et pour des durées plus longues ( $p < 0,0001$ ). Après ajustement il n'y avait pas de différence significative concernant la quantité de remplissage vasculaire ( $p = 0,053$ ) et la quantité de transfusion sanguine ( $p = 0,09$ ).

**Conclusion :** Dans notre étude, présentant plusieurs limites, la noradrénaline ne permettait pas d'obtenir une meilleure stabilité hémodynamique de la mère, ni de diminuer la quantité de remplissage vasculaire ou de transfusion sanguine. Des investigations supplémentaires semblent cependant nécessaires pour évaluer l'utilisation de la noradrénaline dans l'HPP.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN  
Madame le Docteur Anne-Sophie BAPTISTE

**Directeur :** Monsieur le Docteur Max GONZALEZ-ESTEVEZ