

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES OBSTÉTRICALES

Marie-Pierre Bonnet

Unité de Recherche épidémiologique sur la Santé périnatale et la Santé des Femmes et des Enfants, INSERM, UMR S 953 75005 Paris, Bâtiment Recherche, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine 75020, Paris - Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Maternité Port Royal, Groupe hospitalier Cochin – Saint-Vincent de Paul, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 PARIS Cedex 14

INTRODUCTION

L'hémorragie obstétricale reste une cause majeure de mortalité maternelle et de morbidité maternelle sévère dans le monde. Diminuer la prévalence des formes sévères de cette pathologie représente par conséquent un enjeu important, que ce soit dans les pays développés, ou dans les pays en voie de développement. L'importance du phénomène justifie l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques aussi bien dans le domaine de la prise en charge médicale réalisée par l'anesthésiste-réanimateur que dans la prise en charge obstétricale, en particulier chirurgicale. Ce chapitre traitera plus particulièrement des nouveautés dans la stratégie transfusionnelle, des traitements hémostatiques et des techniques chirurgicales nouvelles dans l'hémorragie obstétricale. Le cas du placenta accreta sera traité de manière individuelle.

1. NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE PRODUITS SANGUINS DANS L'HÉMORRAGIE OBSTÉTRICALE

1.1. CONCENTRÉS GLOBULAIRES ET PLASMA FRAIS CONGELÉ

La stratégie transfusionnelle constitue un aspect essentiel de la prise en charge de l'hémorragie obstétricale, non seulement pour compenser la perte sanguine et maintenir l'oxygénation des tissus, mais également pour traiter la coagulopathie associée. Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant l'utilisation optimale des produits sanguins dans l'hémorragie obstétricale mais des efforts importants ont été faits dans le domaine de la traumatologie à partir des expériences de la guerre d'Irak et en Afghanistan. Des médecins militaires

ont découvert une meilleure correction de la coagulopathie dans le cas de l'hémorragie aiguë sévère lorsque la transfusion de concentrés globulaires (CG) et de plasma frais congelés (PFC) était effectuée dans un rapport 1 pour 1 [1]. Dans une autre étude chez des patients victimes de traumatismes de guerre, un rapport PFC/CG élevé (1/1,4) était associé de manière indépendante à une augmentation de la survie [2]. Cette stratégie paraît également intéressante dans l'hémorragie obstétricale massive, tableau proche des hémorragies traumatiques.

D'autre part, un intérêt nouveau est apparu autour de l'administration de sang total dans l'hémorragie obstétricale. La transfusion de sang total restaure le volume sanguin circulant et le taux de fibrinogène, tout en diminuant l'exposition à plusieurs donneurs. Dans une étude observationnelle récente, Alexander et al ont comparé les effets de la transfusion de sang total à ceux de CG isolés dans des cas d'hémorragies obstétricales [3]. Les résultats montraient que les femmes transfusées avec du sang total développaient moins souvent des tableaux de nécrose tubulaire aiguë, mais souffraient plus fréquemment d'œdème pulmonaire. Une explication possible réside dans une insuffisance de remplacement en cas de transfusion de CG et une surcharge volémique chez les femmes recevant du sang total. Ces résultats doivent être confirmés par des essais randomisés contrôlés avant que l'on puisse conclure sur la supériorité de la transfusion de sang total dans l'hémorragie obstétricale.

Traditionnellement, la transfusion en CG a été initiée afin de maintenir un taux d'hémoglobine à 7 g.dl⁻¹. Actuellement, de nombreux experts recommandent de fixer le seuil d'hémoglobine à 10 g.dl⁻¹ en cas de saignement actif, principalement pour améliorer les capacités de coagulation [28].

1.2. « CELL-SAVER »

L'utilisation de la technique d'auto-transfusion peropératoire par « Cell-Saver » en obstétrique a longtemps été débattue du fait du risque théorique d'embolie amniotique et, à une moindre portée, du risque d'allo-immunisation maternelle. C'est pourquoi l'expérience de cette technique est beaucoup plus limitée en obstétrique que dans les autres spécialités. Cependant, actuellement la balance bénéfice-risque penche en faveur du Cell-Saver [4]. En effet, parmi les 250 cas d'administration de sang récupéré rapportés dans la littérature, un seul cas d'embolie amniotique présumée a été décrit [5]. L'absence de complications rapportées a conduit plusieurs sociétés savantes à émettre des recommandations favorables à l'utilisation du Cell-Saver en cas d'hémorragie obstétricale grave (l'American Society of Anesthesiology, les membres de l'enquête confidentielle sur les morts maternelles au Royaume-Uni (CEMACH) et l'Obstetric Anaesthetists Association) et ceci malgré l'absence d'essai randomisé contrôlé [6]. En France, l'emploi du Cell-Saver en obstétrique reste limité aux cas d'hémorragie sans autres alternatives transfusionnelles, c'est-à-dire en cas d'impossibilités à recevoir du sang homologue pour des raisons hématologiques, personnelles ou religieuses. Il existe un consensus quant aux règles de sécurité entourant l'utilisation du Cell-Saver dans l'hémorragie obstétricale : canule d'aspiration du Cell-Saver en cas de césarienne utilisée uniquement après la délivrance complète du placenta afin d'éviter la contamination du sang récupéré par du liquide amniotique, contre-indication en cas d'hémorragie secondaire à une plaie de la filière génitale ou périnéale du fait du risque de contamination infectieuse, utilisation de filtres permettant une déplétion leucocytaire.

1.3. TRANSFUSION PLAQUETTAIRE

Il est habituellement recommandé de maintenir une numération plaquettaire au-dessus de 30 à 50 000 plaquettes/mm³ dans l'hémorragie du post-partum (HPP) [7]. Cependant ce seuil fixé n'est fondé que sur un consentement d'experts et non sur des preuves scientifiques. En réalité, il dépend de la rapidité de l'hémorragie et de la présence ou pas de dysfonctions plaquettaires. Johansson et al, dans une étude « avant-après », ont comparé deux protocoles de transfusion plaquettaire en cas d'hémorragie massive suite à une rupture d'anévrisme aortique aigu : une transfusion « classique » (thrombopénie < 50 000 plaquettes/mm³) et une transfusion proactive consistant en l'administration simultanée de « packs transfusionnels » (5CG + 5PFC + 2 concentrés plaquettaires), guidée par les résultats de thrombo-élastographies répétées [8]. Les auteurs ont retrouvé une diminution significative du taux de mortalité à 30 et 90 jours chez les patients recevant les packs transfusionnels. L'analyse multivariée montrait que l'augmentation du taux de plaquettes était indépendamment liée à une réduction de la mortalité. Ces résultats, provenant d'une étude non randomisée, doivent être confirmés le plus rapidement possible avant que des recommandations sur cette pratique puissent être émises. D'autre part, aucune donnée de ce type n'est disponible dans le cas de l'hémorragie obstétricale. Des études dans ce contexte seraient intéressantes à mettre en œuvre.

1.4. FIBRINOGENÈNE

L'importance du fibrinogène dans l'hémorragie obstétricale est maintenant bien établie : en analyse multivariée, le fibrinogène était le seul marqueur biologique prédictif d'HPP sévère [9]. Cependant son administration spécifique reste controversée du fait de manque de preuves scientifiques sur son efficacité dans l'hémorragie obstétricale active. L'efficacité du fibrinogène en cas de saignements actifs chez des individus atteints de déficits congénitaux en fibrinogène n'est plus à démontrer. Des arguments favorables concernant l'efficacité du fibrinogène dans les déficits acquis commencent à émerger [10]. Dans une étude rétrospective incluant des cas d'hémorragies obstétricales, les auteurs ont observé une diminution des besoins transfusionnels et des pertes sanguines chez les patients recevant des concentrés de fibrinogène [11]. Il semble actuellement raisonnable de traiter des patientes avec des concentrés de fibrinogène en cas d'hémorragie aiguë avec des taux de fibrinogène plasmatique inférieurs à 1,0 g.l⁻¹. Cependant des essais prospectifs sont hautement souhaitables pour pouvoir recommander fermement cette stratégie.

2. THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES HÉMOSTATIQUES

2.1. FACTEUR VII ACTIVÉ RECOMBINANT (NOVOSEVEN®)

Indiqué initialement chez les patients hémophiles, le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) a vu son utilisation s'élargir progressivement. En effet, plusieurs essais randomisés contrôlés contre placebo ont montré son intérêt dans la réduction du saignement postopératoire chez les patients opérés de chirurgies majeures [12] et chez des patients atteints de traumatismes sévères [13]. De nombreux cas cliniques publiés ont rapporté l'efficacité du rFVIIa dans l'HPP [14]. Il existe également plusieurs registres concernant l'utilisation du rFVIIa dans l'hémorragie obstétricale. Un registre européen (North European

Factor VIIa in Obstetric Haemorrhage, NEFOH) [15] et un registre d'Australie et de Nouvelle-Zélande [16]. Globalement, il apparaît que le rFVIIa permet d'obtenir un arrêt ou une diminution importante des saignements dans 60 à 80 % des cas d'hémorragie obstétricale, ainsi qu'une hémostase chirurgicale facilitée et une réduction des besoins transfusionnels, sans complications thrombo-emboliques mortelles. Bien que l'efficacité et la sécurité du rFVIIa dans l'hémorragie obstétricale apparaissent prometteuses, des essais randomisés contrôlés sont nécessaires pour confirmer ces résultats observés, identifier la dose optimale à administrer et également évaluer la possibilité de son utilisation à un stade plus précoce de l'hémorragie. Ce dernier cas de figure pourrait permettre d'éviter une hystérectomie. Malheureusement à ce jour aucun essai randomisé contrôlé étudiant l'efficacité du rFVIIa versus placebo dans l'HPP n'a été publié. Un essai randomisé contrôlé multicentrique français, évaluant la réduction en termes de risque absolu d'embolisation artérielle, de ligature vasculaire ou d'hystérectomie chez des femmes recevant une injection unique précoce de rFVIIa, est en cours d'inclusion (clinicaltrial.gov : NCT 00370877). Dans l'attente de ces résultats, en France, l'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies obstétricales est réglementée par un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) (AFSSAPS, avril 2008). Celui-ci propose l'administration de rFVIIa devant « la persistance de l'hémorragie malgré une prise en charge conforme aux RPC de l'HAS publiées en 2004, après tentative de correction de l'hémostase (plaquettes > 50 000/mm³ et fibrinogène > 0,5 g.l⁻¹), après embolisation et/ou ligatures vasculaires, et éventuellement avant hystérectomie ». La posologie recommandée est comprise entre 60 et 90 µg.kg⁻¹ en une prise, celle-ci pouvant au besoin être répétée une seule fois. Son administration doit être associée à un contrôle optimal des facteurs d'échec potentiels : thrombopénie, hypothermie, état de choc et acidose, hypocalcémie.

2.2. ACIDE TRANEXAMIQUE

Les antifibrinolytiques, en particulier l'acide tranexamique, sont largement utilisés en chirurgie pour diminuer la perte sanguine avec succès [17]. Cependant leur efficacité a été très peu étudiée dans l'hémorragie obstétricale. La simplicité d'utilisation, leur prix faible et l'absence d'effets secondaires majeurs en font pourtant des molécules d'intérêt dans ce type de pathologie. Actuellement, il n'existe que des études publiées en obstétrique s'intéressant à l'efficacité de l'acide tranexamique dans la prévention de l'hémorragie du post-partum. Elles sont regroupées au sein d'une méta-analyse récente [18]. Les auteurs retrouvaient une baisse de l'incidence d'hémorragie chez les patientes recevant de l'acide tranexamique (RR = 0,44 (IC 95 % 0,31 - 0,64)) et une diminution significative de la perte sanguine (92 ml (IC 95 % 76-109)). Du fait de la qualité moyenne des essais inclus, les auteurs restaient prudents quant à l'efficacité potentielle de l'acide tranexamique dans l'hémorragie obstétricale. L'OMS dans son dernier rapport recommande l'utilisation de l'acide tranexamique dans l'HPP en cas d'échec des mesures associées, tout en rappelant la nécessité d'essais randomisés contrôlés [19]. Les résultats d'un essai multicentrique français randomisé contrôlé étudiant l'intérêt d'un traitement par acide tranexamique curatif dans l'hémorragie du post-partum (EXADELI) seront bientôt disponibles. Une large étude internationale randomisée contre placebo sur l'acide tranexamique dans l'HPP (WORLD Maternal ANTifibrinolytic Trial (WOMAN), clinicaltrial.gov : NCT00872469) doit également débiter incessamment.

3. NOUVEAUTÉS CONCERNANT LA TECHNIQUE CHIRURGICALE

D'autres moyens se sont développés ces dernières années pour diminuer le nombre de cas d'hystérectomie d'hémostase, en particulier des techniques chirurgicales d'hémostase avec conservation de l'utérus. La 1^{ère} technique chirurgicale de plicature et de compression utérine inventée fut la technique de B-Lynch en 1997 [20]. Depuis, d'autres techniques de capitonnage utérin, variantes de la première, ont émergé : les plus répandues sont la technique de B-Lynch modifiée par Hayman [21] et la suture en carré de Cho [22]. L'avantage majeur de ces techniques de compression utérine réside dans leur simplicité et leur rapidité d'exécution par rapport aux techniques de ligatures vasculaires chirurgicales, auxquelles elles peuvent par ailleurs être associées. De plus elles ne nécessitent pas de plateau technique particulier, à l'inverse des procédures d'embolisation artérielle. Jusqu'à présent, les résultats observés ne proviennent que d'études observationnelles et de séries de cas publiées dans la littérature. Un taux de succès global de 92 % pour ces techniques chirurgicales a été rapporté dans ces études [23]. Les complications postopératoires observées sont à type de cloisonnements secondaires de la cavité utérine, d'endométrite, de pyométrie et d'adhérences intra-utérines. Les techniques qui respectent la cavité utérine au mieux sont à privilégier, permettant de diminuer le risque de synéchie séquellaire. Ces chirurgies sont également pourvoyeuses de douleurs en postopératoire qu'il ne faudra pas minimiser. Des études de suivi à long terme sur la fertilité des patientes ayant subi de telles interventions restent à faire.

Selon les recommandations pour la pratique clinique françaises sur l'HPP [7], les indications de ces techniques chirurgicales d'hémostase doivent tenir compte de l'étiologie de l'hémorragie, des caractéristiques de chaque patiente, en particulier son état hémodynamique, son âge et sa parité, des disponibilités locales en termes d'embolisation, et enfin du savoir-faire du chirurgien.

4. PRISE EN CHARGE DES PATIENTES PRÉSENTANT UN PLACENTA ACCRETA

Une attention particulière doit être portée sur les cas de placenta accreta. Cette pathologie, considérée comme rare auparavant, a vu son incidence augmenter de 1/10 000 à 20 000 naissances dans les années 50 à 1/2 500 voire 1/500 dans les séries les plus récentes [24]. En effet, l'augmentation du taux de naissances par césarienne, des investigations endo-utérines et de l'âge maternel entraîne une augmentation du risque d'anomalie d'insertion placentaire. Or les patientes présentant un placenta accreta, notamment percreta, sont à haut risque d'hémorragie et d'hémorragie sévère. Actuellement 2 types de prise en charge sont possibles en cas de suspicion anténatale de placenta accreta : un traitement radical avec hystérectomie d'emblée sans tentative de délivrance complète comme le recommande l'American College of Obstetric and Gynecology (ACOG), ou un traitement conservateur en laissant une partie ou la totalité du placenta en place [25]. Le choix entre ces 2 prises en charge dépend de l'importance de l'hémorragie, du type anatomique du placenta accreta (accreta vera, increta ou percreta) et de l'importance de conserver la fécondité de la patiente. Le traitement conservateur est actuellement de plus en plus répandu en France. Il présente en effet les avantages de préserver la fertilité, prévenir les hémorragies massives et les lésions d'organes adjacents. Cependant, il n'est

pas dénué de complications (hémorragies secondaires, infections, formation de fistule et absence de résorption placentaire) [25]. L'hémorragie du post-partum secondaire à un placenta accreta reste néanmoins la 1^{ère} cause d'hystérectomie d'hémostase : celle-ci sera réalisée rapidement en cas d'échec des traitements conservateurs ou même d'emblée en cas d'hémorragie non contrôlée.

Que le traitement soit radical ou conservateur, des traitements d'hémostase sont souvent associés de manière systématique sans qu'il existe réellement de preuve de l'efficacité d'une telle association : embolisation artérielle, ligature vasculaire, capitonnage des parois utérines de type Cho. Des techniques d'occlusion des artères iliaques internes bilatérales par des cathéters avec ballonnets placés en préopératoire et gonflés après l'extraction du fœtus ont également été proposées [26]. Des échecs de cette technique pouvant être expliqués par la présence d'anastomoses pelviennes extensives, quelques cas cliniques ont été publiés sur l'utilisation de ballon intra-aortique avec succès dans le cas d'hystérectomie pour placenta percreta [27].

Quelle que soit la stratégie adoptée, une prise en charge multidisciplinaire doit toujours être instituée.

CONCLUSION

L'importance de l'hémorragie obstétricale en termes de prévalence et de gravité a entraîné ces dernières années l'émergence de nouvelles thérapeutiques, qui concernent aussi bien le traitement médical que chirurgical. Les pratiques doivent donc aujourd'hui évoluer, en particulier pour l'anesthésie-réanimation. Cependant, des preuves scientifiques solides manquent souvent pour pouvoir recommander fermement ces différentes techniques dans l'hémorragie obstétricale. Il existe ainsi encore de nombreuses voies de recherche dans le domaine de l'hémorragie obstétricale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Holcomb Jb, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007;62:307-10.
- [2] Borgman Ma, Spinella Pc, Perkins Jg, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007;63:805-13.
- [3] Alexander Jm, Sarode R, Mcintire Dd, Burner Jd, Leveno KJ. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009;113:1320-6.
- [4] Allam J, Cox M, Yentis Sm. Cell salvage in obstetrics. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:37-45.
- [5] Oei S, Wingen Cbm, Kerckamp Hem, Catling S. Cell salvage: how safe in obstetrics? (multiple letters). *Int J Obstet Anesth* 2000;143-4.
- [6] Geoghegan J, Daniels Jp, Moore Pa, Thompson Pj, Khan Ks, Gulmezoglu Am. Cell salvage at caesarean section: the need for an evidence-based approach. *BJOG* 2009;116:743-7.
- [7] Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, et al. [Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004)]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:268-74.
- [8] Johansson Pi, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets-a review of the current literature. *Transfusion* 2009.
- [9] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73.
- [10] Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Oswald E, Innerhofer P. Fibrinogen in craniostylosis surgery. *Anesth Analg* 2008;106:725-31, table of contents.

- [11] Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen Aq, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008;101:769-73.
- [12] Zigler J, Delamarter R, Spivak Jm, et al. Results of the prospective, randomized, multicenter Food and Drug Administration investigational device exemption study of the ProDisc-L total disc replacement versus circumferential fusion for the treatment of 1-level degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:1155-62; discussion 63.
- [13] Rizoli Sb, Nascimento B, Jr., Osman F, et al. Recombinant activated coagulation factor VII and bleeding trauma patients. *J Trauma* 2006;61:1419-25.
- [14] Franchini M, Lippi G, Franchi M. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG* 2007;114:8-15.
- [15] Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gynecol* 2007;110:1270-8.
- [16] Phillips Le, Mclintock C, Pollock W, et al. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg* 2009;109:1908-15.
- [17] Henry Da, Carless Pa, Moxey Aj, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001886.
- [18] Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:29.
- [19] Anonymous. WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organisation, 2007.
- [20] C Bl, Coker A, Lawal Ah, Abu J, Cowen Mj. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:372-5.
- [21] Hayman Rg, Arulkumaran S, Steer Pj. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002;99:502-6.
- [22] Cho Jh, Jun Hs, Lee Cn. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:129-31.
- [23] Doumouchtsis Sk, Papageorghiou At, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:540-7.
- [24] Wu S, Kocherginsky M, Hibbard Ju. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1458-61.
- [25] Kayem G, Davy C, Goffinet F, Thomas C, Clement D, Cabrol D. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2004;104:531-6.
- [26] Mok M, Heidemann B, Dundas K, Gillespie I, Clark V. Interventional radiology in women with suspected placenta accreta undergoing caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:255-61.
- [27] Masamoto H, Uehara H, Gibo M, Okubo E, Sakumoto K, Aoki Y. Elective use of aortic balloon occlusion in cesarean hysterectomy for placenta previa percreta. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:92-5.
- [28] Mercier FJ, Bonnet MP. Current opinion in anaesthesiology 2010, mars (in press).